

## 第 92 回日本感染症学会学術講演会抄録 (I)

期 日 平成 30 年 5 月 31 日 (木) ~ 6 月 2 日 (土)

会 場 岡山コンベンションセンター

会 長 門田 淳一 (大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座教授)

### 招請講演 1

#### Infectious Diseases and IDSA : Priorities and Global Impact Looking Ahead

President, IDSA<sup>1)</sup>, Johns Hopkins University School of Medicine, USA<sup>2)</sup>

Paul G. Auwaerter<sup>1)2)</sup>

The field of infectious diseases remains as compelling as ever with the sheer breath of potential pathogens affecting human health along with dynamics that include new and emerging infections as well as the increasingly critical threat of antimicrobial resistance. While the demand for infectious diseases expertise is increasing for individual patients care, public health guidance and research, many challenges remain. ID Leadership must push forward priorities that include promoting ID/HIV research including clinical translation, fostering public health, increasing the antibiotic pipeline, leading antimicrobial stewardship, and writing timely, practical guidelines to assist with care. The value of the ID professional must be promoted to maintain a robust workforce that also is a critical link to attracting the best and the bright to the specialty. The passion that most in infectious diseases bring to their work must also be channeled into advocacy so that government authorities, funders, and regulators are appraised of their importance and the pointed challenges facing our patients and a country's population health. While local and national priorities are essential, in our increasingly interconnected world, international cooperation is more than ever a high priority to address threats that do not follow national borders.

### 招請講演 2

#### Type 17 Immunity in the Lung : implications for novel vaccines

Center for Translational Research in Infection and Inflammation, Tulane School of Medicine, New Orleans, USA

Jay K. Kolls

CD4+ T-cells play critical roles in regulating mucosal immunity in the lung and these cells are regulated by cytokines and signals elicited by the innate immune system. Th1, Th2, T<sub>H</sub>17, and Th17 cells have critical roles in mucosal immunity against pathogens. Among these effector cytokines, the IL-17 family of cytokine pre-dates the

ontogeny of T-cells and T-cell receptor recombination supporting the fact that T-cell encoded IL-17 must have evolved from innate immunity. Experimental evidence supports that tissue resident memory may be the evolutionary advantage of T-cell derived IL-17. Using a model of *Klebsiella pneumoniae* immunization we have evidence that memory Th17 cells confer an advantage to the host by mediating clade specific immunity in the lung in response to challenge with a number of *K. pneumoniae* clinical isolates which is mediated by class II MHC restricted Th17 cells that recognize conserved outer membrane proteins of *K. pneumoniae*. The protection is independent of INF- $\gamma$  but requires IL-17A and signaling via IL-17 RC. Importantly the protection mediated by Th17 cells is serotype independent as Th17 cell were able to protect against heterologous *K. pneumoniae* capsular serotypes. These data suggest that major evolution of Th17 over sources of innate IL-17 is the ability provides broader immunity to *K. pneumoniae* than antibody. Therefore vaccination strategies that target these Th17 responses may offer broader protection than current serotype dependent approaches. Using mice with conditional deletion of IL-17RA or IL-17RC in lung epithelium support the concept of the lung epithelium being critical targets of IL-17 signaling in vivo- in part through regulating chemokine gradients necessary for PMN recruitment. Moreover, these conditional KO mice may provide mucosal biomarker targets of successful Th17 immunization in the host.

Supported by R37HL079142

### 招請講演 3

#### Influenza Vaccines and Therapeutics

WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza and Department of Microbiology and Immunology, University of Melbourne, The Peter Doherty Institute for Infection and Immunity, Melbourne, Australia

Kanta Subbarao

The epidemiologic success of influenza viruses that cause annual epidemics and sporadic pandemics, results from the remarkable ability of the virus to change gradually (antigenic drift) or abruptly (antigenic shift). The diversity and antigenic change in influenza viruses cre-

ate a challenge for prevention and treatment. Seasonal influenza vaccines and stockpiled pandemic influenza vaccines have to be updated periodically to keep pace with antigenic drift. Several strategies to develop broadly cross-reactive or universal influenza vaccines are being actively explored. Combining different vaccine platforms and the inclusion of adjuvants increase the breadth of the immune response. The lead candidates for universal vaccines target the conserved stalk of the influenza haemagglutinin.

Antiviral drugs that inhibit the viral neuraminidase are the mainstay of treatment. However, the need for improvement is well recognised. Monoclonal antibodies (MAbs) have received attention as a treatment option for a variety of infections, including influenza. When a novel IAV emerges, the subtype of the infecting virus may not be known early in clinical presentation. Thus, a MAb that is active against a broad range of influenza subtypes would be invaluable for treatment and prophylaxis. Additionally, treatment strategies capable of interrupting the spread of influenza through sustained human-to-human transmission would limit the public health burden during a pandemic response. We have evaluated the efficacy of several MAbs directed at the haemagglutinin (HA) stem as prophylactic and therapeutic agents against IAVs with pandemic potential, in mouse and ferret models and compared them with oseltamivir alone or in combination with oseltamivir. HA stem MAbs that neutralize both group I and group II influenza A viruses in vitro are effective for prophylaxis and treatment of H2N2, H7N9 and H5N1 infection in mice, with a clear dose-dependent response and are superior to oseltamivir for H5N1 virus infection. MAbs or oseltamivir alone early in infection were equally effective for H7N9 infection in ferrets while the combination yielded similar protection when treatment was delayed. In the ferret transmission model An HA stem MAb was able to protect naïve ferrets from airborne transmission of H1N1pdm09. Thus, HA MAbs alone or with oseltamivir, show promise for prophylaxis or therapy of IAVs with pandemic potential.

#### 招請講演 4

##### Impact of Vaginal Microbiota on Women's Health

University of Pittsburgh School of Medicine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Health, USA

Sharon Louise Hillier

The vaginal microbiome of reproductive age women is a key determinant of reproductive health. Women having a high diversity vaginal microbiome frequently have bacterial vaginosis (BV), which has been associated with in-

creased risk of acquiring sexually transmitted infections including HIV. BV is common in reproductive aged women, with an overall prevalence of 29% in healthy American women. Pregnant women with BV are at increased risk of preterm delivery, low birth weight, miscarriage and chorioamnionitis. BV also increases the risk of pelvic inflammatory disease. BV occurs when there are shifts in vaginal microbiota, characterized by a change in dominant bacterial species from *Lactobacillus* species to a mixture of anaerobic species, including *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella* species, *Sneathia/Leptotrichia* species, and *Atopobium vaginae* among others. Recent studies using cultivation independent methods for characterization of vaginal microbiota have confirmed cultivation based studies in demonstrating that *Lactobacillus crispatus* is a member of the vaginal microbiota which has been associated with better reproductive health outcomes including reduced risk of HIV acquisition and a higher likelihood of term deliveries. Other species which are thought to provide some protective benefit to women include *Lactobacillus jensenii* and *Lactobacillus gasseri*, while *Lactobacillus iners* and *L. vaginalis* have been demonstrated to provide limited benefit to women with respect to reproductive health outcomes. Factors known to impact vaginal colonization by beneficial lactobacilli include sexual intercourse, use of antibiotics, contraceptive products and vaginal washing. Strategies which have been tried to enhance the dominance of vaginal lactobacilli in order to improve reproductive health outcomes have included use of metronidazole or clindamycin for treatment of BV, use of vaginal or oral probiotics and use of vaginal acidifiers. Treatment with antibiotics increases dominance of lactobacilli for most women, but approximately half of women develop a recurrence of BV within 6 months of treatment. Women vaginally colonized by *L. crispatus* have a lower recurrence of BV following antibiotic therapy than women lacking these beneficial members of the microbiota. Probiotic products containing *L. crispatus* are being evaluated as possible therapeutic agents to be used following antibiotic therapy in order to reduce the recurrence of BV.

#### 招請講演 5

オートファジー：感染症などの疾患に対抗する細胞の守護者

大阪大学医学系研究科遺伝学

吉森 保

オートファジーとは、細胞質で形成される膜構造オートファゴソームによって細胞内の物質を囲い込み、リソソームで分解する細胞機能である。オートファジーの発見は

1950年代に遡るが、その分子基盤は永く不明のままであった。その状況を打破したのが、1993年の大隅良典東京工業大学名誉教授による酵母オートファジーの分子機構解明であった。このブレイクスルーを端緒にオートファジーの理解が急速に進み、オートファジーの生理的病理的重要性が明らかになったため、大隅博士は2016年ノーベル生理学医学賞を受賞された。

この10年オートファジー分野は劇的に拡大したが、多くの研究は哺乳類を対象としている。哺乳類においてオートファジーは細胞内浄化により細胞の恒常性を維持し、感染症、発がん、神経変性疾患、心不全、腎不全、生活習慣病などの多岐に亘る疾患を抑制している。演者は1996年の大隅研発足時に助教として招聘され、大隅博士の発見を哺乳類に拡大し分野発展の礎を築いた。オートファゴソーム結合タンパク質LC3を同定しオートファジー動態のイメージングを可能にしたことで、世界で研究が進み、当該論文の被引用数は4,900を超え分野で1位である。我々はまたオートファジーが非免疫細胞内に侵入した病原性細菌の排除を行うこと、すなわち感染症を抑制することを世界に先駆け報告した。この発見以降、感染症におけるオートファジーの研究が盛んに行われるようになり、ひとつの分野が形成されている。我々は、オートファジーの機構がどのようにして病原体を認識するのも明らかにした。その他にも、オートファジーが高尿酸血症性腎症の抑制に重要であること、オートファジーの低下が脳形成不全を示す先天性疾患・ジュベール症候群の原因となることや高脂肪食摂取による脂肪肝発生の主要因であることも突き止めた。現在では、オートファジー活性化による健康寿命延伸についての研究も行っている。

#### 特別講演

##### 感染症研究における新展開—基礎と臨床の接点から—

東邦大学医学部微生物・感染症学講座

館田 一博

1900年代前半のサルファ剤、ペニシリンの発見から20世紀の抗菌薬療法の歴史がスタートした。これまでにβラクタム剤、アミノグリコシド剤、マクロライド剤、キノロン剤など多くの薬剤の発見・合成を通して、我々は抗菌薬による多大な恩恵を享受してきた。今日、150を超える抗菌薬が開発され、化学療法学は医学領域のみならず薬学、獣医学、農学、水産学など広範な分野でなくてはならない学問の1つとなっている。しかし一方で、その応用範囲が広がり、使用量が増加する中で、人類はこれまでにない危機的局面に直面している。耐性菌の出現とその蔓延の問題である。21世紀を迎え、新しい抗菌薬の開発が停滞する中、“耐性菌との戦い”は化学療法学においてもっとも重要な研究テーマの1つとなっており、また残念ながらもっとも苦戦を強いられる問題と考えておかなければならない。

東邦大学医学部微生物・感染症学講座は、桑原章吾先生、五島瑛智子先生の歴史を継承し、山口恵三先生がこれを引

き継いだ教室である。本教室における研究の一貫した方向性は、“臨床に真実がある”という視点ではないかと思う。日頃経験される症例の中にこそ真実があり、その中から問題点・疑問点を如何に正しく見いだすか、そしてその疑問を基礎的な考え方や手法を用いて解析することから研究がスタートしている。いわゆるトランスレーショナル・リサーチ的発想であるが、本概念が出てくるだいぶ以前から当教室ではこれが実践されてきたように思う。これまでに、マクロライド剤の細菌のQuorum-sensing機構に対する抑制効果を確認し、本作用が慢性緑膿菌呼吸器感染症に対する有効性メカニズムの1つになっている可能性を報告した。また、耐性菌の動向とその分子メカニズムに関してもいくつかの新しい知見が得られている。その中でもっとも印象的な成績は、石井らによって見出された日本ではじめての基質特異性拡張型βラクタマーゼの報告であろう。その後、次々と本酵素を産生する株が国内で報告されたことから分かるように、“見ようと思っていなくて見えてこない”現象が、臨床現場には数多く残されているのである。

我々の考えるトランスレーショナル・リサーチは、臨床医にとって面白い学問である。目の前の症例の中にヒントが隠されており、それを的確に見出し、そして自分なりの正解を導き出す研究と考える。抗菌薬の効果1つとってみても、なぜ効かないのか（あるいは効くのか）、抗菌薬の直接効果・生体側防御能との相乗効果、PK-PD理論で説明できない現象、これまでにない新しい治療法の可能性など、症例ごとにたくさんの疑問が湧いてくる。特に若い先生方に伝えたいのは、感染症学・化学療法学を含め今の医療において“如何に分かっていないことが多いか”を認識することの重要性であり、ちょっとした現象の中にさえ大きな研究テーマが隠されているという視点である。症例の中の真実を見つけたときの驚き、研究として発展させる喜び、自分なりに結論が得られたときの達成感と将来の医療に与えるインパクトがトランスレーショナル・リサーチの醍醐味である。本発表では、感染症の発症病態から新しい治療戦略に関して、教室員および大学院生が取り組んでいるトランスレーショナル・リサーチをご紹介させていただきご参加の先生方と議論できればと思う。

#### 特別企画 スペインかぜ大流行100周年記念講演

##### スペインかぜ大流行100年、そのインパクトとウイルスの解析

神奈川県警友会けいゆう病院感染制御センター・小児科<sup>1)</sup>、読売新聞東京本社編集局医療部<sup>2)</sup>、東京大学医科学研究所感染・免疫部門ウイルス感染分野<sup>3)</sup>

菅谷 憲夫<sup>1)</sup> 森井 雄一<sup>2)</sup> 今井 正樹<sup>3)</sup>

1918年にスペインかぜが発生して、世界で5,000万人から1億人の死亡者が出たと推測されているが、本年2018年で丁度100年となり、各国でスペインかぜを振り返り、講演会、研究会が開催されている。今回、日本感染症学会、

日本化学療法学会のご厚意により、日本で初めてスペインかぜ100周年講演を開催することになった。

スペインかぜについては、科学的な解析が十分なされず、単に恐怖を煽るような報道が流布してきたが、今回の講演がその実態に迫り、これから必ず起きるであろうパンデミックに対する備えに寄与することを目的としている。

最初に、当時の新聞がスペインかぜについてどのように報道していたかを、読売新聞社、森井氏に解説して頂く。史上例を見ない大きな被害が出たパンデミックに対して、100年前の日本社会がどのような反応を示していたかは大変に興味深い。

次に、最新の統計解析により、日本でのスペインかぜ死亡者数は約50万人であり、当時の総人口の約1%に相当し、従来考えられていたよりも遙かに多くの死亡者が発生していたことを、けいゆう病院、菅谷から報告する。スペインかぜでは、若年成人の死亡が突出していたことは知られているが、一方、高齢者と乳幼児の死亡の増加はほとんどなかった。2009年のH1N1pdm09流行と同様に、高齢者はスペインかぜに対して免疫を有していたものと考えられる。

最後に、スペインかぜの犠牲者から採取されたウイルスゲノムをもとに作出されたスペインかぜウイルスH1N1の病原性と、2016年に中国で出現した高病原性鳥ウイルスH7N9の性状、病原性について、東大医科研の今井准教授により解説して頂く。

#### 特別企画

#### 検査しないとおしおきよ！一行政広報の新たな可能性— 厚生労働省健康局結核感染症課

成瀬 浩史

厚生労働省健康局結核感染症課では、「伝えるべき人に伝えるべきメッセージを伝える」ための手法について、今までにない手法に挑戦している。

これまでの結核感染症課の予防啓発では、制作したポスター・リーフレットの配布先の多くが自治体とされ、若年層への訴求力が課題であった。また、感染する“前”に情報提供する「予防啓発」は、啓発するターゲットに痛みなどの症状がないために、感染症予防が“他人事”となり、啓発情報が届きづらいという問題がある。行政機関による感染症の啓発活動では、ターゲットとなる国民に対して、如何にして自らのこと（“自分事”）として認識してもらうかが重要となる。感染症を“自分事”にしてもらうためには、感染症を身近なモノとして捉えてもらうための「時代にあった戦略的なコミュニケーション」が必要であると考えられる。

厚生労働省には、ポスター・リーフレットの配布だけでなく、ウェブサイト、メールマガジン、SNS(twitter, facebook)などの広報ツールが存在し、これらの多様なチャネルを用いた情報発信が可能である。デジタル化やソーシャルメディアが普及している昨今、携帯電話・スマートフォンを用いて、メディアに接する時間も増加している。

スマートフォン所有者の多くが、ニュース・SNSを利用していることも分かっている。このニュース・SNSなどのメディアに加えて、職場・学校・家庭など、ターゲットの日常生活の中で、啓発情報との接点を増やすことが重要である。

今般、話題喚起する一つの方法として、マンガ・アニメとのコラボレーションを企画した。コラボレーションでは、キャラクターのイメージに依存する側面があり、ターゲット層が「かつて憧れた」「好きな」マンガ・アニメのヒーロー・ヒロインとコラボレーションすることで、啓発内容に耳を傾けてもらうことを意図している。2016年には、性感染症対策として「美少女戦士セーラームーン」、2017年には、麻しん対策として「マジンガーZ」、薬剤耐性(AMR)対策として「機動戦士ガンダム」、咳エチケットの啓発として「進撃の巨人」とそれぞれコラボレーションしたポスター・リーフレットを作成し、各メディアに対して発表した。また、メールマガジンなどの既存の広報ツールと組み合わせて相乗効果を図り、また、補完的に広報ツールを活用した。

その結果として、日本国内のマスメディアの他、若年層が利用するニュースサイトやSNSなどのウェブメディアで掲載され、若年層に対する訴求ができたと考えている。また、ポスターの掲示・リーフレットの配布などにおいて、医療機関や交通機関などから、自発的な啓発への協力があった。BBCやJapan timesなどの外国語メディアに取り上げられ、WHO（世界保健機関）のウェブサイトでも、機動戦士ガンダムとのコラボレーションが紹介されるなど、海外からも日本国内におけるキャンペーンが注目を集めた。

マンガ・アニメのコラボレーションキャンペーンは、ファンに支えられている「安定性」のあるブランドイメージから、安定的な啓発活動が可能になり、また、「おカタい」行政機関がダジャレなどの言葉遊びを交えてマンガ・アニメとコラボレーションする「意外性」と、ターゲットと企画意図の「合理性」は、ニュース性のある話題を喚起する上で重要な要素であると考えられる。

以上のように、マンガ・アニメとコラボレーションした啓発キャンペーンは、ターゲット層に対して、様々なチャネルを通して情報提供をすることが可能になり、感染症を“自分事”として捉えてもらうための戦略的コミュニケーションの手法になる可能性がある。

#### 教育講演 1

#### 多剤耐性グラム陰性菌感染症治療へのアプローチ

ピッツバーグ大学医学部感染症内科<sup>1)</sup>、藤田保健衛生大学医学部微生物学<sup>2)</sup>

土井 洋平<sup>1)2)</sup>

WHOが昨年発表したpriority pathogen listにも指摘されているように、現在最も有効な治療法、および治療法に関する知見が不足しているのがカルバペネム耐性腸内細菌科(CRE)、カルバペネム耐性緑膿菌(CRPA)、カルバペ

ネム耐性アシネトバクター (CRAB), そして ESBL 産生グラム腸内細菌科 (ESBL-E) による感染症である。これまでは、限られた観察研究の結果に基づいて、重篤なカルバペネム耐性菌感染症については 2 剤以上の抗菌薬による併用療法が、ESBL-E 感染症についてはカルバペネムによる治療が推奨されてきた。しかし今年、これらの感染症を対象とした無作為割り付け研究の結果が順次発表される予定であるため、治療へのアプローチがより優れたエビデンスに基づくものにシフトしていくことが予想される。また、カルバペネム耐性菌感染症を標的にした新規  $\beta$ -ラクタム・ $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬合剤およびその他の新規抗菌薬の臨床データが順次発表されており、カルバペネム耐性菌感染症、とくに CRE による感染症については、少なくとも KPC 型カルバペネマーゼ産生菌によるものについては、米国と欧州では有効かつ安全と考えられる治療が行えるようになりつつある。本邦の CRE に多く見られるメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌による感染症については、現時点で承認に至っている新規  $\beta$ -ラクタム・ $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬合剤単剤での治療は難しい。しかしメタロ- $\beta$ -ラクタマーゼに安定であるアズトレオナムと組み合わせることで臨床的有効性が得られることが期待できることから、この組み合わせについての基礎的、臨床的検討も始まっている。このように、多剤耐性グラム陰性菌感染症治療へのアプローチは現在急速に変化しつつあるため、経時的に情報をアップデートし、その時点で最適と考えられる治療を提供できるよう備えておくことが重要である。

## 教育講演 2

### Respiratory Syncytial Virus 感染症における疫学研究からみた罹患病態解析

福島県立医科大学医学部小児科

川崎 幸彦

Respiratory Syncytial Virus (RSV) は、1956 年、Morris らによってチンパンジーの流行例から初めて分離されたウイルスで Chinpanzee Coryza Agent と名付けられたが、その後、1957 年に Chanock らがクループの患児から同様のウイルスを分離し、その細胞変性効果に Syncytium (合胞体) が特徴的にみられることから、Respiratory Syncytial Virus と命名された。RS ウイルスは、エンベロープをもつ RNA ウイルスでありパラミクソウイルス科に属し A 型と B 型の 2 つの血清型を有し、細胞への吸着作用を持ち宿主細胞との接着に必要な large glycoprotein (G 蛋白) と感染細胞の融合に関連しウイルスの細胞内侵入に必要な fusion protein (F 蛋白) および SH 蛋白のエンベロープ蛋白を有している。F 蛋白は CD14, Toll 様受容体 (TLR) 4 を介して Th1 反応や自然免疫を導き、G 蛋白は CX3CR1 を介して Th2 反応を誘導する。感染経路は接触・飛沫感染であり、潜伏期は 2~8 日でウイルス排泄期間は 5~12 日間とされ、中には 3 週間以上排泄をみることもある。本邦のような温帯地方では冬季に、熱帯地方では雨期に、南米、南アフリカでは涼しい乾季に流行がある。通常、鼻腔

や咽頭粘膜にてウイルスは増殖するが、乳児や高齢者の場合は気管、細気管支、肺胞にて増殖がみられる。上気道感染症、喉頭炎、細気管支炎、肺炎などの様々な臨床病型を呈する。RS ウイルスは、乳幼児の呼吸器感染症の中でも重要な病因ウイルスであり、特に 3 カ月未満の乳児が罹患すると症状が遷延化、重症化しやすく、中には呼吸不全を伴い致死的な経過をとる例もある。RS ウイルスは再感染することが多く、このため毎年流行を繰り返す。本邦においても RS ウイルス感染症の疫学や臨床症状に関する報告は散見されているが、初感染時の臨床症状、重症度、胸部 X 線所見を月齢別に比較し、さらに罹患後の再感染について前方視的に検討した報告はない。私達は、福島県相馬市地域の唯一の小児科であり、地域の大部分の小児が外来を受診し入院加療を受ける病院であった公立相馬総合病院で、RSV の初感染あるいは再感染時の疫学や臨床症状について詳細な検討を行った。また、中和抗体が 32 倍以上を有する患者には再感染罹患児はないこと、RSV に対する抗体上昇が感染予防になり得ることや再感染時の臨床経過は軽症化することを示した。さらに、RSV 脳症の検討では、福島県における過去 28 年間 280 例の急性脳炎脳症患児中 RSV 脳症が 6 例 (2.1%) に認められ、内 2 例が後遺症を有し 1 例は多臓器障害にて死亡しており、予後は必ずしも良好ではないことが明らかになった。RSV 感染後の反復性喘鳴に関する検討では、RSV 初感染児を 5 年間経過観察し、喘鳴 (-) 群、一過性の喘鳴群、反復性喘鳴群に分け臨床症状を比較すると反復性喘鳴群において RSV 初感染時に重症例が多く、回復期の末梢血好酸球数や血清 RANTES 濃度が高値を呈した。これらは RSV による好酸球炎症と反復性喘鳴との関連性を示す所見である。近年、本症の重症度マーカーとして様々な指標が提示されているが、私達は、血清ビタミン A 濃度と RBP 濃度モル比が本症の急性肺障害や回復度の指標となりうることや KL-6 値が RS ウイルス感染症罹患児において特に人工呼吸管理を要する重症例や先天性心疾患などの基礎疾患を有する患児において高値を示すことを報告した。本講演では、上記知見以外にも RSV により ARDS を呈し死亡した移植後患児例、SIDS を呈した乳児例や罹患時の気道内炎症惹起病態と本症の制御に関する既知報告などを加味し解説する予定である。

## 教育講演 3

### 医療紛争事例から見た感染の予防、感染後の対応

仁邦法律事務所

桑原 博道

我が国における感染の予防、感染後の対応に関する医療訴訟においては、以下のようなデータがある。第 1 に、起因菌としては、MRSA が最も多く、次いで緑膿菌が多い。第 2 に、患者背景としては、術後の患者が多く、次いで新生児が多い。第 3 に、転帰としては、死亡が最も多く、次いで後遺障害の残存が多い。第 4 に、感染の予防に関する医療訴訟は、感染後の対応に関する医療訴訟に比較して、

過失が認められる割合は少ないものの、過失が認められることも稀ではない。感染の予防に関する医療訴訟においては、医療機関の感染対策や医療者個人の清潔操作が争点となる。そのいずれもが争点となった事例について、平成25年11月13日岡山地方裁判所判決は、次のとおり述べて、医療機関としての感染対策や医療者個人の清潔操作は不適切ではなかったと判断し、医療側の過失を否定した。まず、医療機関としての感染対策としては、本件において、院内感染予防対策委員会は、定期的に会議を開いて協議をしている、院内感染防止対策マニュアルを策定し、CDCガイドラインに沿った標準予防策、感染経路別予防策を整備し、適宜その見直しを行ない、標準予防策についての教育も頻回に実施している。次に、医療者個人としての清潔対策に関しては、本件において、原告は、看護師が、十分に手指の消毒をせず、ゴミ箱、ベッドの器具等を触ったままの手で創部のガーゼの交換を行っていたと主張しているが、当該看護師は、無消毒の素手で創部付近に触れるようなことはあり得ない、ガーゼの位置を直すときも、創部に触れる可能性のある部分に素手で触れるようなことはしていない、と証言しており、不潔操作を行ったことを認めるに足りる的確な証拠はない。この裁判例からは、医療機関としての感染対策については、感染対策委員会の会議録、感染対策マニュアル、感染対策の教育研修に用いた資料は、過去のものでも、可能な限り、保存しておくことが望ましいことが分かる。医療訴訟は、当該患者診察時から年単位の時間が経過してから提起されるからである。他方、医療者個人の清潔操作については、記録化は困難であるが、こうした記録が残っていないことは何ら不合理ではなく、記録していないからといって、適切な清潔操作がなされたことが否定される訳ではないことが分かる。この点で肝心なのは、医療者個人の清潔操作に疑念を持たれた場合に、普段からこういう事を行っている（こういう事はしていない）、と患者側や裁判所に自信をもって一貫した説明を行うことである。そのためには、いつも同じように適切な清潔操作を行うしかない。感染後の対応に関する医療訴訟としては、培養検査の実施や抗菌薬の選択が争点となる。抗菌薬の選択が争点となったものとしては、平成27年3月5日東京地方裁判所判決は、次のとおり述べて、抗菌薬の選択は不適切ではなかったと判断し、医療側の過失を否定した。当該抗菌薬は、米国の診療ガイドラインにおいて推奨されている。我が国における診療ガイドラインにおいても、代替薬として挙げられている。本件では、患者が無断離院をするというエピソードがあり、入院に協力的でなかったことから、本件当時内服として認可のあった当該抗菌薬を選択することには合理性がある。この裁判例からは、抗菌薬の選択にあたり、診療ガイドラインを遵守した場合には、過失は肯定され難いことが分かる。診療ガイドラインが医療訴訟に引用される場合には、診療ガイドラインの不遵守が過失を肯定する根拠として引用されることが常態化している印象があるかもしれないが、そうした印象は、医療訴訟

の実態とは異なっている。

#### 教育講演 4

##### デラマニドの探索経緯と結核症への取り組み

大塚製薬株式会社医薬品事業部

松本 真, 橋詰 博之, 川崎 昌則  
佐々木博文, 壺内 英継

WHOによると、全世界の人口の約3分の1は結核菌に感染しており、2016年には約1,040万人が結核を発症している。通常、結核治療は1次抗結核薬（2カ月間の4剤併用に続き、4カ月間の2剤併用）によるレジメで最短で6カ月の治療が行われる。2016年に全世界で約49万人が発症したとされている多剤耐性結核/超多剤耐性結核（MDR/XDR-TB）の治療には、効き目が弱く、副作用も強い2次抗結核薬によるレジメでの約2年におよぶ治療が行われる。現在使用されている最も新しい抗結核薬は1967年に開発されたリファンピシドで、その後40年以上抗結核薬は開発されなかった。このような状況の中、既存抗結核薬とは異なる作用メカニズムを有し、忍容性の高い薬剤が必要であるという観点から、新規抗結核薬の探索を開始し、2001年に新規薬理作用を有し既存薬に耐性を示す結核菌にも感受性菌と同様の活性を示すデラマニドを見出した。非臨床的安全性試験を経て、第一相臨床試験、南アフリカで早期殺菌性を確認する試験（Early Bactericidal Activity Study）としての前期第二相試験、その後日本を含む9カ国でのグローバル後期第二相試験でヒトでの安全性と有効性を確認した。その結果を元に、2014年に日本及びEUで多剤耐性肺結核症の治療薬として上市された。現在、世界60を超える国々で使用されている。デラマニド一剤で結核治療を変革することは難しく、デラマニドや既存抗結核薬と併用可能で、異なる薬理作用を有する新しい治療薬が必要である。すでに、そのような化合物を見出すことに成功し、現在臨床試験を遂行中である。本セッションでは、これまでの抗結核薬の開発経緯と結核への取り組みについて紹介する。

#### 教育講演 5

##### 感染症診療—Clinician Teacherの役割—

佐賀大学医学部国際医療学講座臨床感染症学分野

青木 洋介

本演者は、1999年からの3年間、自施設におけるPBL（problem-based learning）型医学教育への卒前教育カリキュラムの改編に主体的に取り組みました。丁度この時期、呼吸器内科から感染症診療へと舵を切ることになりましたが、日本の感染症診療の課題の根本は医学教育あるいはprofessionalism教育の課題と重なると考えていました。日本の医学はドイツ（ヨーロッパ）の医学を手本として発展して来ましたが、彼の地での当時の医学部は医学の学府であり、「医学的素養を滋養する場」でした。つまり自分のために学問を収めるのです。一方、新大陸アメリカの医学部は、浮浪者同然のような人々に「バイタルサインの測り方くらい教えて、手に職を持たせよう」という理念が、メディ

カルスクール開設の礎である、という話を先達から教わりました。つまり、米国医学部草創期の社会的使命は professional school = 職業訓練校であったと考えることができます。現在では、世界の医学教育の理念は competent な良医の育成という一つの流れの下に標準化されつつありますが、学府的医学教育を伝統とする我が国ではスムーズにシフトすることは容易ではないかも知れません。学問に取り組むことは一つの価値観の現れですし、学問のお蔭で今日の医療がある訳であり、未来の医療も今日の学問に拠るであろうことは異論を挟む余地はありません。しかし、一方で、今現在の医療を担う、学問とは異なる practice の環境において優秀な臨床医が数多く必要とされていることも事実です。そのようなプロの人材を輩出することが医学部の重要な社会的使命であり、医育機関で働く臨床教育医 (clinician teacher) の任務です。指導的立場にある臨床教育医にどのような能力・資格、あるいは経歴を求めるか、どのように選任するか、ということは重要な命題ではありますが、このような事についての無関心度は未だに高い事が、我が国を含む世界諸国の現状かも知れません。換言すれば、臨床医学を教えることはそれだけ難しい、とも言えます。どのように教えて行けば良いか、詳細に解っていない部分が多いのかも知れません。我が国では、基幹病院であっても感染症科 (部門) が無い施設が沢山あります。この事実の背景には何があるのでしょうか。感染症専門医が医療機関の中で役に立つ診療機能を十分に発揮すれば、その専門医 (科) は必然的に組織から求められるように “なつてゆく” 筈です。感染症専門医資格は肩書きであってはいけません。感染症診療に特化した診療を行う努力、覚悟が必要です。部門の枠がない、人員が足りない、と言っているのは前に進みません。枠や人員は、自らの貢献への対価として、ある程度は割り出せるものだと考えます。発熱のコンサルテーションを受ける事を厭わず、不明熱の鑑別について学ぶことに価値を見出すことのできる感染症医の育成が必要です。そのためには優れた clinician teacher、あるいはその素養や志が必要です。研修を取める医師の診療を、教育医・指導医として支持し、患者病態の改善、あるいは診断面における問題解決、あるいはリスクを抑える患者マネジメント、これらの診療過程を研修者と一緒に辿ることが後進育成そのものであると思います。「学会は学問の根城であって勿論良いですが、だからといって学会員が全て患者視点での専門医であるとは限りません」という事をおっしゃった識者がいらっしゃいました。この考えは一つの理想論かも知れませんが、感染症専門医が広く配置されるようになるには、医療社会にとって役立つ subspecialty であることを実証して行く以外にありません。

#### 教育講演 6

##### 梅毒の現状と課題

三田市民病院<sup>1)</sup>、プライベートケアクリニック東京<sup>2)</sup>、そねざき古林診療所<sup>3)</sup>

荒川 創一<sup>1)</sup> 尾上 泰彦<sup>2)</sup> 古林 敬一<sup>3)</sup>

梅毒は、*Treponema pallidum* subspecies *pallidum* (T. p.) による性感染症で感染症法による 5 類全数報告の対象であり、近年急速に増えている。2012 年まで年間 500~800 例程度であったものが、2013 年以降は、毎年 1.5 倍前後の速度で増加がみられ、男性のみならず、若い女性 (20~24 歳を中心) にも多く認められている。梅毒は、妊婦が罹患すると胎児に感染し、先天梅毒という重大な病態を引き起こす。妊婦健診の重要性が再認識されるべきである。直近の疫学は、感染症法報告では、2016 年が 4,557 例、2017 年は 47 週現在で 5,158 例とあと 5 週間を残してすでに前年を 600 例も上回っている。なぜ、このように急激な梅毒増加が認められているのかについては、確たる原因は不明である。ただし、梅毒の増加はわが国特有の現象ではなく、欧米先進国や中国でも認められており、海外往来数が今日ほど多いのは未曾有のことであり、インバウンド、アウトバウンドともに、年間 2,000 万人前後という活況が、何らかの影響をもたらしていると推測するのは不自然ではない。梅毒は、かつて遭遇機会が少ない疾患であったので、診療経験の無い医師が多いことが、まず問題点である。診断には、視診が重要で、1 期疹、2 期疹を見逃さないことがその第一歩である。1 期疹は感染局所に 3 週間目頃に初期硬結を形成しそれが潰瘍化して硬性下疳となる病態をいう。一般的には疼痛を伴わない特徴を有するが有痛性の場合もある。性器にこの病変が生じた際に、所属リンパ節である鼠径リンパ節腫脹 (無痛性横痃) をしばしば伴う。1 期疹は治療しなくても自然吸収されることが多く、2 期疹が 3 カ月目頃に皮疹、口腔粘膜病変として出現する。それ以降は、神経梅毒等の 3 期晩期梅毒へと進行していく。ただし、このような典型的経過をとるものばかりではなく、梅毒は別名 The great imitator (偽装の達人) といわれるように、単なる遷延性頭痛、関節炎あるいは体重減少を示すのみなど、非特異的の症状を含め、極めて多彩な症状・病態を呈しうる。結核と同様に、常に鑑別疾患として忘れないことが肝要である。梅毒の確定診断は、梅毒血清反応 (梅毒抗体) による。カルジオリピンを抗原とする非特異的な RPR カードテスト・自動化法による測定・凝集法、および T.p. を抗原とする特異的な TPHA 法・TPLA 法等 (これらでも自動化法が普及) や FTA-ABS 法を施行し、陽性ならば梅毒と診断する。治療効果は、カルジオリピン抗原検査法の同一試薬による検査結果を用いて判定し、抗体価が 1/2~1/4 以下となり、安定することを見届けて治癒とする。ただし、この血清反応試験 (抗体価) も無症候梅毒の定義や、治癒判定における Serofast case といわれる高止まり非典型症例、カルジオリピン抗原検査法が陽転しない早期梅毒症例などにおいて、解決すべき課題がある。治療に関しては、アレルギーがなければペニシリンを選択する。現状において日本の市場に潤沢に流通しているのは合成ペニシリンであり、アモキシシリンが第一選択薬である。成人量としては 1 回 0.5g を 1 日 3 回、1 期で 2~4 週、2 期で 4~8 週を確実に服用させる。神経梅毒に対しては、

入院の上、ペニシリンG静注薬を1回400万単位1日6回、2週間点滴投与する。早期顕症梅毒である1期、2期梅毒に対しては、ベンザチンペニシリン徐放筋注製剤が単回療法という簡便性・確実性の上で有用であり、日本でもかつては使用できたがアレルギーの問題等で、現在は市販されていない。以前よりも純度が向上した現製品の臨床使用が再開されることが、選択肢の増加という観点から望まれる。本講演では、梅毒疫学の現状、診断・治療における課題について概説し、今後の対策について言及したい。尾上・病変アトラスライブラリーと古林・梅毒疫学の近代化/簡素化の提案も紹介する。

#### 教育講演7

##### 薬剤耐性菌問題に対するファージセラピーの可能性

酪農学園大学獣医学群獣医学類獣医化学ユニット

岩野 英知

現在、抗生物質の効かない細菌である薬剤耐性菌が世界中で問題になっている。1928年に世界最初の抗生物質であるペニシリンが発見され、その後1945年に臨床応用され、一度は感染症との戦いは終わったと宣言されたが、現代に至るまで抗生物質と多剤耐性菌とのいたちごっこが続いている。特に、世界的に薬剤耐性で問題となっている通称「ESKAPE」と呼ばれる6種の菌 (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* 及び *Enterobacter* spp.) に関しては、早急な対応策が望まれている。

近年、抗生物質に代わり細菌感染症に対抗する手段の有効な候補として、抗菌ペプチド、抗菌抗体、ワクチン、現在使われている抗生物質の補強物質、そして我々が注目するファージセラピーなど、多様な試みが検討されている。ファージは、細菌を攻撃するが、人体に無害なウイルスである。自然界には多くの種類のファージが存在し、それぞれの細菌に特異的なファージが存在する。生物の腸管にさえ、宿主細菌が存在すれば、それに適応するファージが存在している。ファージは、宿主細菌膜上のレセプター分子を認識して自身の頭部に格納しているDNAを細菌内に送り込み、細菌の持つシステムを利用して娘ファージを大量に作り出し、その娘ファージが細菌膜を壊して出てくることによって細菌は死滅する。感染サイクルは早いもので30分くらいであり、宿主1個体から100~200の娘ファージが誕生する。このファージは、ペニシリンの発見より14年前の1915年に発見され、それ以降当時のソ連や、東欧諸国では盛んに感染症治療への開発が行われ、現在でも実際にヒトにも応用している。

本講演では、我々が取り組んできた黄色ブドウ球菌ならびに緑膿菌に対するバクテリオファージ、またその溶菌酵素であるエンドライシンを利用したファージセラピーに関するデータを示しながら、その可能性についてみなさんとディスカッションさせていただきたい。また、近年、海外

ではファージの応用についての取り組みが進んでおり、その情報も合わせて紹介し、今後の日本のファージセラピーをどのように推し進めていくかについてのご意見も伺いたい。ぜひ、様々な角度からのご指摘、ご意見により議論を深めたい。

#### 教育講演8

##### 目指せ、わが国の antimicrobial stewardship

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

Antimicrobial stewardship (AS) プログラムは抗菌薬適正使用(選択、投与量、投与期間、投与ルート)を行うことにより、病院全体では院内検出菌の抗菌薬感受性を改善し、多剤耐性菌感染を減少させることや、平均入院期間の短縮が目標となり、個々の患者では感染症治療の成績を改善し、かつ抗菌薬による副作用を予防することが目標となる。施設の規模により画一的なAS活動実施は困難であり、専従スタッフの有無に応じたプログラムについて今後目標とすべき事項に関する提言を行う。1. 感染制御部医師と薬剤師がASチームの中心となって活動を行う。ASプログラムを充実させるためには、今後感染症や抗菌薬化学療法に関する専門的な資格を有する医師および薬剤師の専従化が望まれる。2. 人的資源に制約のある施設では、兼任薬剤師がASチームの中心となって活動する。AS業務に費やす十分な時間を業務時間内に確保する必要がある。3. 病院全体への抗菌薬適正使用に関する教育は、ASプログラムの重要なツールであるが、能動的な介入が伴って、初めて抗菌薬適正使用が実践される。4. 処方された特定の抗菌薬に対するコアとなる介入法として、「処方前に行われる許可制 (pre-authorization)」と「処方後の評価とフィードバック (prospective audit and feedback)」の2つが推奨されている。5. 血液培養で微生物が検出された場合や指定された耐性菌検出時にもASチームによる「評価とフィードバック」が行われる。6. 日本で多くの施設で採用されている「届出制」は、あくまでも「処方後の評価とフィードバック」における症例サンプリングである。届出だけで終わることなく、これが引き金となり、ASチームによる評価や介入が行われなければならない。7. 「処方後の評価とフィードバック」を充実させるために、対象となる抗菌薬は各施設で検討し、必要な抗菌薬に限定する。8. ASチームが関与し、エンピリックに抗菌薬が選択された場合、その後に得られる情報(臨床経過、細菌検査、血液、生化学検査)により、以下について評価を行い(time out)、抗菌薬治療の修正、調整を主治医に提案する: 1. 選択(治療効果、培養結果、長期使用例では変更)、2. 投与設計 [therapeutic drug monitoring, 腎機能の変化などにより調節]、3. De-escalation、4. 抗菌薬に反応する感染症かの判定、5. 経口スイッチ、6. 中止時期。9. 集中治療室(intensive care unit, ICU)、では一般病棟を対象としたASとは別のプログラムが必要となる。10. ASプログラムのprocess指標としての抗菌薬使用量調査は、days of

therapy (DOTs) での評価が推奨される。入院患者で使用される全注射用抗菌薬または、広域の抗グラム陰性菌薬など一部の抗菌薬グループに限定した DOTs/100 bed days を求める。他施設との比較のためには、それらの基準値（ベンチマーク）を明確にする必要がある。11. 抗菌薬使用量だけでなくその質の評価として、バランスのとれた抗菌薬使用の指標である antibiotic heterogeneity index を用いた報告もある。

#### 教育講演 9

##### 誤嚥性肺炎の最近の話題

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

石田 直

誤嚥は、高齢者肺炎の多くに関与している。近年、サルコペニアという概念が提唱されているが、サルコペニアでは、嚥下関連筋群の筋力低下による嚥下機能低下が報告されている。また、誤嚥のリスク因子保有は、肺炎の再入院率や長期生命予後に関連することが示されるようになってきた。

誤嚥性肺炎の原因菌については、近年、気管支肺胞洗浄液を材料とした、16S リボゾーム RNA 遺伝子の解析による肺局所の菌叢解析が行われるようになり、誤嚥リスクを有する患者では、口腔内のストレプトコッカス属が最も多く認められることが判明した。

最近、遺伝子学的検査による microbiome の解析が盛んに行われるようになってきた。施設入所者の舌苔の菌叢解析で特定のクラスターがみられると、その後の肺炎発症リスクや肺炎関連死亡率が有意に上昇することが報告されている。また、経管栄養を受けている高齢者の口腔内の microbiota を経口摂取できている人と比較した場合、経管栄養者では、*Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* が優位であり、経管栄養により、口腔内固有の細菌叢が変化し肺炎発症のリスクが高まることが推測される。これに関して、入院中あるいはナーシングホーム入居中の高齢者に対する歯科関係医療者の介入による口腔ケアを行うことは、院内肺炎の死亡率を有意に減少させている。また、発症前に経口摂取が可能であった誤嚥性肺炎入院患者を早期経口摂取群と絶食管理群に割り付けた後ろ向きコホート研究で、絶食管理群は、入院からの 1W までの栄養摂取が不良であり、より有意に長い治療期間を要し、嚥下機能がより大きく低下していた。

嚥下機能の高度に低下あるいは廃絶した患者では、誤嚥性肺炎の反復は免れない。呼吸器学会の新肺炎ガイドラインでは、高齢者肺炎では、誤嚥性肺炎の評価をまず行ったうえで、積極的な治療が必ずしも患者の QOL を改善するとは限らないこと、治療法の選択に当たっては苦しみをとる緩和医療の可能性にも言及している。

#### 教育講演 10

##### わが国における輸入感染症の動向と課題

国際医療福祉大学医学部感染症学

加藤 康幸

近代を迎えた日本における輸入感染症はコレラやペストであった。その後、スペインインフルエンザの流行や復員兵のマラリアなどを経験しながら、国内の衛生水準の向上に伴い、細菌性赤痢や腸チフスなどが輸入感染症としての性格を強めた。1970 年代後半からは日本人出国者も増加するようになり、ラッサ熱などの新興感染症の輸入も懸念されるようになった。日本人出国者が年間 1,800 万人ではほぼ頭打ちとなった 2000 年代には航空交通網によって、重症急性呼吸器症候群 (SARS) やパンデミックインフルエンザの流行地が急速に拡大することが確認された。最近では結核患者の外国人割合の増加や東京におけるデング熱の一時定着の背景にアジア諸国からの訪日外国人の増加が指摘されている。また、麻疹は 2015 年にわが国で排除状態にあることが認定されたが、かつて輸出国として批判されたことはそう古い話ではない。輸入感染症はこのような国内外の流行状況によって変化する動的なものとしてとらえる必要がある。

輸入感染症をもたらすベクターは海外渡航者、食品、動物などである。海外渡航者の診療においては輸入感染症が考慮される必要がある。開発途上国から帰国後に受診する患者の主訴は下痢、発熱、皮膚の異常の順に多い。発熱性疾患では、マラリア、デング熱、腸チフス・パラチフスが代表的な輸入感染症である。いずれも病原体は異なるが、臨床像は類似している。蚊の刺咬や汚染された食品の摂取によって感染するため、病原体に曝露したことに気がつかないことも多い。このため、渡航歴そのものが診断の鍵となることが多い。

わが国ではマラリア患者は年間 60 人程度報告され、その約 40% が外国人である。熱帯熱マラリアが約 70% を占め、その感染地はサハラ以南のアフリカがほとんどである。2016 年に小児用アトバコン・プログアニル塩酸塩錠、プリマキン、アルテメテル・ルメファントリン配合錠が相次いで承認され、予防や治療の選択肢が広がった。血中の原虫抗原を検出する簡易検査は承認されていないが、国から開発要請が行われた製品がある。デング熱の患者報告は年間 300 名程度あり、2016 年には死亡例も報告された。血中の抗原・抗体を検出する簡易検査が 2015 年に承認され、診療に使われるようになった。腸チフス・パラチフスはインドなど南アジアで感染するケースが多く、フルオロキノロン耐性菌が増加しており、セフトリアキソンによる治療が行われるが、再燃する症例も少なくない。

このような常時発生している疾患と比較して、アウトブレイクしている疾患では曝露歴が診断の鍵となることが多い。西アフリカにおけるエボラ出血熱の流行では 28,000 人をを超える患者が報告されたが、流行地で感染しアフリカ大陸外で発症した患者は 4 名に限られた（うち 3 名が医療支援者）。2015 年に韓国で流行した中東呼吸器症候群 (MERS) も患者との接触歴が重要である。いずれの疾患も疑似症患者の症例定義が更新されており、確認しておき

たい。

稀少な感染症に対する未承認薬の投与は整備が遅れている分野と考えられる。重症マラリアに対する注射薬は未承認である場合も多く、先進国においても供給体制が課題となっている。わが国では熱帯病治療薬研究班がキニーネ注射薬を臨床研究として患者に投与できる体制を維持している。また、2016年のアンゴラにおける黄熱の流行に関連して、中国で10名の黄熱患者が発生し、アジアへの定着が懸念された。黄熱ワクチンの安定供給と海外渡航者への着実な接種も国際的な課題となっている。海外渡航前に麻疹や風疹などの定期予防接種のキャッチアップをすることも重要な輸入感染症対策である。

#### 教育講演 11

##### 感染症研究に必要な疫学統計の基礎知識

大阪市立大学大学院医学研究科医療統計学

新谷 歩

臨床研究、基礎研究を問わず、大切な研究結果をいざ世に送りだそうという時、統計解析で大変苦労した、査読者から解析が間違っていると指摘を受けて途方に暮れたという経験を持つ方は多いのではないのでしょうか。

近年多くの国際ジャーナルでは統計専門家による査読が行われ、統計を如何に適切に行うかが研究の質を決めると言っても過言ではありません。本講演では、研究者が陥りやすいポイントとその克服法について、数式を一切用いず、基本からわかりやすく解説します。

研究計画法に応じた統計テストの選び方、回帰分析モデルの選び方、グラフの読み方・使い方、ノンパラメトリック法とパラメトリック法との違い、カプランマイヤー法、標準偏差と標準誤差をいつどこで使うか、p値と信頼区間は違う、簡易ソフトを用いた症例数計算、レポートデータの解析、ボンフェローニ法など多重検定のp値補正法、オッズ比とリスク比の違いなど、感染症研究で実践に役立つ多数の統計ツール、コンセプトを紹介します。

#### 教育講演 12

##### 免疫再構築症候群 (IRS)

医療法人社団佳有会品川イーストクリニック

藤井 毅

免疫再構築症候群 (immune reconstitution syndrome : IRS, もしくは、immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) とは、AIDS患者やCD4陽性Tリンパ球 (CD4細胞) 数が低下したHIV感染者に対して抗HIV療法 (antiretroviral therapy : ART) を開始したのちに、日和見感染症を中心とする様々な疾患が顕在化する病態に対して提唱されるようになった概念である。すなわち、有効な治療によって、機能不全に陥っていた単球・マクロファージやBリンパ球、ナチュラルキラー細胞などの機能が回復したりCD4細胞数が増加したりすることで患者の免疫能が再構築された結果、体内の病原微生物などに対する過剰な免疫応答が誘導されて生じる炎症反応がIRSの本態であり、各種の炎症性サイトカインの関与も示唆さ

れている。IRSは、その発症様式によって“unmasking IRS”と“paradoxical IRS”に分類される。前者はARTを開始した時点では認識されていなかった疾患が治療開始後に新たに顕在化する病態を示し、後者はARTを開始する時点で既に存在していた疾患が再発ないし悪化する病態を示す。例えば、ART開始後に帯状疱疹やサイトメガロウイルス感染症などが新たに出現した場合がunmasking IRSであり、抗菌化学療法によってある程度軽快していた結核やクリプトコッカス髄膜炎などがART開始後に再燃・増悪した場合がparadoxical IRSとなる。しかしながら、ART開始直後ではまだ免疫不全状態にあるためunmasking IRSでは偶然その時期になって別の日和見感染症が発症したのか、paradoxical IRSではART開始後に現疾患に対する治療が薬剤耐性化などのために無効となったのか、という鑑別が困難な場合も少なくない。IRSは、日常的にHIV感染者の診療に携わっている医療従事者には広く認識されている疾患概念であり、AIDS発症者やCD4細胞数が著明に減少している患者にARTを始める場合には、常に念頭において対処される。一方、近年ではHIV感染者以外の免疫不全状態においても同様の現象がみられることが注目されている。すなわち、ステロイドや免疫抑制剤、TNF阻害薬などの生物学的製剤を使用されている患者において、これらの薬剤を減量ないし中止した際に併発していた感染症が悪化するparadoxical reactionについても広義のIRSとして捉えられるようになってきている。本教育講演では、HIV感染者にみられるIRSについて具体的な症例呈示と併に文献的な考察を行う。また、HIV感染者以外におけるIRSの概念や病態に関する最近の知見についても解説する。

#### 教育講演 13

##### State of Vaccine Confidence : A global overview

Department of Infectious Disease Epidemiology,  
London School of Hygiene & Tropical Medicine,  
UK

Heidi J. Larson

Public confidence in vaccination is vital to the success of immunisation programmes worldwide. Understanding the dynamics of vaccine confidence is therefore of great importance for global public health. Influences on public trust in vaccines are highly varied and include safety concerns, religious and ethical beliefs, policies and politics, and confidence in the health system and health providers. Vaccine confidence varies between countries and regions, and changes over time. The internet and social media have fuelled the ability of like-minded people to share their common issues ; whether for, against vaccination and make the issue even more complex and global. There is no single cause of hesitancy that can be easily addressed by a simple intervention or activity. While public confidence is critical to monitor and sup-

port, the importance of health professional confidence and political confidence in vaccines are also key. This presentation will give a global picture of vaccine confidence around the world, with specific looks at different country situations as well as discuss how issues vary between different vaccines.

#### 教育講演 14

##### CRE 地域疫学調査からわかったこと

大阪大学医学部感染制御部

朝野 和典

カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) は、国際的な AMR 対策の最も重要な対象となる薬剤耐性菌である。カルバペネマーゼを産生する CRE (CPE) は、国や地域によって優勢なカルバペネマーゼの種類が異なっている。日本では、NDM 型や KPC 型などの超多剤耐性の CRE は少なく、IMP 型が多いと報告されている。さらに IMP 型でも東日本では IMP-1 型、西日本では IMP-6 型が優勢であると報告されている。日本における CRE の分離頻度は 1% 以下であることが、JANIS のデータから推測されている。これは、臨床分離された腸内細菌科細菌を分母とする頻度である。そこで、実際に、地域においてどの程度の保菌状況であるのかを 2015 年 12 月から 2016 年 1 月にかけて、地域保健所と共同で、大阪北部の北摂地域で調査を行った。方法：大阪府北部保健所 (池田, 豊中, 吹田, 茨木) 管内医療機関に入院中の患者のうち、おむつをしている、経管栄養を受けている、尿道カテーテルを装着している、のいずれかの条件を満たす患者を対象とし、おむつに付着した便もしくは同意を取得の上、肛門拭いを検体として採取した。採取した検体を、検出感度を高めた新規に開発した選択培地 (BMC Infect Dis. 17 : 229, 2017) で培養し、発育したコロニーを純培養後、薬剤感受性試験および PCR、遺伝子解析を行った。本研究に関しては、大阪大学臨床研究倫理委員会の承認を受けている。結果：1567 検体中 185 検体 (11.8%) から CRE が分離され、そのうち 95.3% の株が IMP-6 型のカルバペネマーゼを産生していた。一般病床のみの病院と療養病床を有する病院に分けて陽性率を比較すると、療養病床を有する病院における保菌率が有意に高かった (3.4% : 14.8%)。また、陽性者と陰性者の背景因子を比較したところ、入院期間が長い、経管栄養を受けている、90 日以内に抗菌薬の投与を受けていることが有意の保菌の危険因子となっていた (J Hosp Infect 97 : 212, 2017)。薬剤感受性試験の結果では、アミノグリコシド系抗菌薬がほとんどすべての分離株に感性であり、緑膿菌やアシネトバクターの多剤耐性の定義を当てはめれば、多剤耐性の CRE は存在しなかった。一方、CRE が陽性であった 185 症例のうち、5 類感染症の届け出があったのは 1 例のみであった。以上の結果を踏まえて、保健所と共同で地域の感染対策講習会を開催し、CRE への理解と、標準予防策の遵守や抗菌薬の適正使用の必要性について啓発した。CRE は主に便を介して感染拡大するた

め、病院のみでなく、高齢者の施設などでも拡大し、更に増幅拡大すると想定されている。そこで、地域保健所と共同で、高齢者施設に対する調査と感染対策の普及、啓発を継続して行っている。以上のように地域における調査を実施した経験から、従来の医療機関のみのネットワーク形成では今日の耐性菌対策には限界があり、医療と介護が一体化した地域ネットワークの構築の必要性が明確になった。このような地域ネットワークは、従来の感染防止対策加算に基づく任意のネットワークでは不十分であり、加算の有無に関係なく地域のすべての病院と高齢者福祉施設を包括することが必要となる。そのためには、保健所や地方自治体との連携も不可欠である。施設における感染対策の実施に対しては、人材や財源の確保など多くの問題が残されている。専門的人材の少ない施設における感染対策の支援は、加算 1 施設の感染管理認定看護師 (CNIC) が支援をすることが望ましい。なぜならば、今日の耐性菌対策は一医療機関のみで解決できる問題ではなく、地域全体が感染対策を実施することが必要であり、地域の感染対策はすなわち自院の感染対策に直結するからである。さらに、施設において細菌学的検査の実施は困難であるため、安価かつ簡便に検査のできる細菌学的検査方法の開発も進めている (Antimicrob Agents Chemother. 61 : pii : e00067-17, 2017)。

#### 教育講演 15

##### 腸内細菌のヒト免疫への関与

広島大学病院感染症科

大毛 宏喜

*Helicobacter pylori* のヒト免疫への影響は近年徐々に明らかになっている。*H. pylori* は胃の粘膜細胞にスパイクを打ち込み、CagA 蛋白を注入する。この蛋白は細胞内でチロシンリン酸化を受け、そこが標的部位となって SHP2 を結合させ、これが RAS を活性化するカスケードを介して発癌につながると考えられている。そもそも *H. pylori* は何の目的があって胃の粘膜細胞にスパイクを打ち込み、宿主の発癌につながるような蛋白を注入するのだろうか。発癌まで何十年も要することを考えると、おそらく *H. pylori* にとって発癌は意図するところではない。高度の産生環境で生き残るために、細胞内の何らかの物質を得ると同時に不要な蛋白を排出する通路と考えられる。このように消化管内に存在する菌種は、過酷な環境で生存するためにヒトの細胞を活用しており、その結果として免疫に影響を及ぼしている。下部消化管の場合はより複雑である。膨大な数の細菌が密集し、しかも嫌気性環境というエネルギー代謝上不利な条件で生存しなければならない。ヒトの細胞側では多くの免疫組織が回腸末端から大腸に集中しており、腸内細菌とともに日々経口的に入ってくる食物にも対峙している。炎症性腸疾患は消化管内腔からの何らかの抗原刺激に対して、粘膜下層の免疫応答が過剰となり、腸炎を惹起すると推定されている。免疫応答の異常については遺伝的素因が示唆される症例群もある。これまで炎症に対

する治療、もしくは免疫応答のカスケードを遮断する治療が行われてきたものの、炎症惹起の原因は不明で根本的な治療は見つかっていない。潰瘍性大腸炎に対する虫垂切除のスタディが行われるなど、腸内細菌の側面からのアプローチが進行している。腸内細菌がヒト免疫に影響を与え、その結果腸炎のみならず各種疾病の発症につながっている点について現時点での知見を概説するとともに、腸内細菌が耐性化してまで環境維持を図る理由を菌の視点から考察する。

#### シンポジウム 1

### 抗菌薬 TDM ガイドライン—「今後の臨床的検証が必要」とした推奨内容を中心に—

基調発言：侵襲時における抗菌薬の PK と投与設計の考え方

東京女子医科大学病院薬剤部

木村 利美

敗血症などの侵襲時においては、循環不全や多臓器不全、ARC (augmented renal clearance)、血管透過性亢進などが抗菌薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が高い。特にアミノ配糖体系・グリコペプチド系・βラクタム系等の抗菌薬は水溶性のため腎排泄率が高く、クリアランスは腎機能の影響を受けやすい。また主に細胞外液に分布するアミノ配糖体系・βラクタム系抗菌薬は血管透過性亢進による間質液の増減で分布容積が大きく変動し、これらの抗菌薬の薬物動態はいずれも循環動態の変化に影響されやすい。侵襲時の薬物動態は多様となり、個々の薬剤に推奨される薬物動態—薬力学 (Pharmacokinetics-Pharmacodynamics; PK-PD) パラメータの目標値の達成を難しくしている。更に蛋白結合率の高い薬物においては、アルブミン値の変動によって遊離型分率が変化し、クリアランスや分布容積に影響を及ぼすことで遊離型および総血中濃度変化の解釈を難解にしている。TDM ガイドラインでは重篤疾患 (critically ill) 患者における薬物動態について解説しているが、侵襲時の抗菌薬投与の適正化には生理学的変化が抗菌薬のクリアランス・分布容積・タンパク結合率にどのように影響し、総薬物濃度・遊離型薬物濃度にどのような変化をもたらすのかを理解する必要がある。

抗菌活性を示すのは遊離型薬物濃度であるが、総血中濃度と遊離型薬物濃度は同じ挙動を示さないことがあり、例えばタンパク結合率の高い抗菌薬の多くは、低アルブミン血症等で遊離型分率が高くなり、定常状態の平均総血中濃度が低下するが薬効を示す遊離型濃度は変わらないことが知られている。また比較的分布容積が小さな抗菌薬における低アルブミン血症では遊離型薬物の分布容積は小さくなり、遊離型の Cpeak 値が高くなるが、低アルブミン血症は膠質浸透圧を低下させ間質液を増大させることでみかけの分布容積を増大させるため、総濃度の Cpeak 値は低下し、総濃度と遊離型濃度は乖離した傾向となることが推察される。タンパク結合率の高い抗菌薬においては、特に注意しなければならない。

アミノ配糖体系抗菌薬：PK-PD パラメータとして Cpeak/MIC が指標であり、分布容積の変化が PK-PD パラメータへの主な影響因子となる。タンパク結合率が低いため総濃度の解釈に基づき PK-PD パラメータの変化を考えることができ、侵襲時には血管透過性の亢進・浮腫などの細胞外液の変動に注意する。

βラクタム系抗菌薬：PK-PD パラメータとして Time above MIC が指標である。時間依存型であることから分かるように、半減期の変化すなわち分布容積とクリアランスの変化のいずれもが PK-PD パラメータへの影響因子となり、タンパク結合率が高い薬物においてはアルブミンの変動も考慮しなければならない。上述したように比較的分布容積が小さな抗菌薬では総濃度と遊離型濃度は乖離した傾向となり、血中濃度の傾きは交差することがあるため、βラクタム系抗菌薬の場合、MIC の値によっては Time above MIC が逆転する可能性もある。

抗菌薬の適正使用には薬剤特性に合わせた PK-PD パラメータの目標値を確保する必要があるが、侵襲時の薬物動態は極めて変化に富んだ挙動をしめし、抗菌薬の PK-PD 特性と薬物動態学的変化をしっかりと理解して投与設計を行う必要がある。

#### 1. 持続的腎代替療法

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

腎代替療法施行中の患者において、抗菌薬クリアランスは、抗菌薬の特性に加え、透析条件にも依存する。現在における標準的手技においては、間歇的血液透析では血流量、持続的腎代替療法 (continuous renal replacement therapy, CRRT) では透析液と濾過液の流量の和 (血液浄化量) による影響が大きい。ここで、血液浄化量は日本の保険適応では 800mL/h と少ないが、欧米は 2,000~3,000 mL/h が用いられており、最近ではさらに高流量も報告されている。そのため欧米での CRRT 時の抗菌薬推奨用量を用いると日本では過量投与の危険性がある。

1. 敗血症合併 CRRT 施行例に対する初期負荷投与と抗菌薬投与設計を考える上で、敗血症と CRRT による薬物動態 (PK) の変化を同時に評価する必要がある。初期負荷投与に関しては敗血症の病態が大きく関与する。敗血症、敗血症性ショックにおいて、血管内皮障害により間質腔への体液の血管外溢出 (extravasation) が誘導される。さらに循環血漿量減少による血圧低下治療のために投与された大量の輸液がさらに間質への分布を助長する。この間質液の増加は、親水性抗菌薬 (βラクタム系薬、バンコマイシン、アミノグリコシド系薬、ダブトマイシンなど) において分布容積を大幅に増加させ、希釈により血中濃度低下をきたす。以上のことから、敗血症時には水溶性抗菌薬では腎機能に関わらず負荷投与が必要とされている。一方、脂溶性抗菌薬では、もともと分布容積が大きく、敗血症時における分布容積の増加率が低く抑えられ、また脂溶性抗菌薬は細胞内にも移行するため、間質での薬物濃度が低下

したとしても、細胞内より補充される。これらのことより一般的に脂溶性抗菌薬は敗血症時における負荷投与は不要とされている。

2. 維持投与設計維持投与設計は、薬物クリアランスに影響されるため、前述の負荷投与と比較し、CRRT特有の考え方が必要となってくる。薬物のCRRTによるクリアランスは下記方式で算出されることから、薬物のPKに血液浄化量（透析・濾過液流量）が大きく関与することは理解できる。

「CRRT薬物クリアランス = (濾過液流量 + 透析液流量) × ふるい係数」

CRRT施行時のバンコマイシン投与設計は、初回負荷投与後、米国では1g×1回/日（血液浄化量2,000 mL/hの条件下）が推奨されているが、抗菌薬TDMガイドライン2016では、日本における少ない血液浄化量を考慮し、約半量の維持投与量7.5~10mg/kg×1回/日（60kg, 0.45~0.6g）を推奨している。アミノグリコシド系薬では維持投与量は、血液浄化量2,000 mL/hにおける推奨用量をもとに、日本のdose 800 mL/hにあわせ調節されている。しかし、実際のCRRT時における抗菌薬使用量には、残存renal clearanceやnon-renal clearanceなど血液浄化量以外の複数の因子が関与する。そのため、目標値下限を勧告しているものの理論的には問題があり、これに関しては委員会自ら今後の臨床的検証が必要としている。

## 2. バンコマイシン

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

松元 一明

バンコマイシンはAUC/MIC $\geq$ 400を目標に投与設計が行われる。日本におけるMRSAに対するバンコマイシンのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は、手術部位感染において、それぞれ1, 1 $\mu$ g/mL、血流感染において、1, 2 $\mu$ g/mL、呼吸感染症において、1, 2 $\mu$ g/mLである。したがって、MIC=1 $\mu$ g/mLをターゲットにした場合、AUCは400 $\mu$ g $\cdot$ h/mL以上が目標となる。AUC $\geq$ 400 $\mu$ g $\cdot$ h/mLを達成するために、腎機能が正常な成人では、1回15~20mg/kgを12時間毎に投与し（初回のみ25~30mg/kg投与）、目標トラフ値として、10~20 $\mu$ g/mLを目指す。

小児では、バンコマイシンの体重当たりのクリアランスが、成人より高値を示す。そのため、AUC $\geq$ 400 $\mu$ g $\cdot$ h/mLを達成するためには、成人より体重当たりの投与量は多くなる。小児における投与量、トラフ値、AUCの検討において、1回15~17.5mg/kgで6時間毎に投与した場合、平均トラフ値は8~9 $\mu$ g/mLにとどまったが、AUCは約400 $\mu$ g/mLに達していた。また、1回15mg/kgで6時間毎に投与した場合、トラフ値は7~10 $\mu$ g/mLにとどまったが、AUC $>$ 400 $\mu$ g/mLは90%を超える確率で達成された。一方で、トラフ値が15 $\mu$ g/mL以上の小児は、15 $\mu$ g/mL未満の小児に比べ、腎障害の発現率は有意に高かったことが報告されている。さらに、低感受性株を選択するリスクを避けるために、トラフ値10 $\mu$ g/mL以上は必要であり、小

児におけるバンコマイシンの目標トラフ値は10~15 $\mu$ g/mLとなっている。AUC $\geq$ 400 $\mu$ g $\cdot$ h/mLを指標に、60mg/kg/日で投与した場合、1カ月~1歳、1~6歳、6~13歳、13~18歳におけるAUCの中央値は、それぞれ458, 338, 478, 513 $\mu$ g $\cdot$ h/mLであり、1~6歳ではAUC $\geq$ 400 $\mu$ g $\cdot$ h/mLを達成できなかった。そのため、60mg/kg/日は1歳以下の乳児と7~12歳の学童に限定し、最も高いクリアランスを示す年齢層である1~6歳の幼児では80mg/kg/日に増量し、成人より体重当たりのクリアランスが高いものの学童と比較し徐々に低下してくる13~17歳の青年期では45mg/kg/日に減量することがガイドラインでは提案されたが、今後の臨床的検証が必要であると記載されている。

バンコマイシンは腎排泄型の薬物であるため、腎機能に応じた投与設計が必要である。そのため、ガイドラインでは、投与量を体重換算（mg/kg/日）として、eGFR（mL/min/1.73m<sup>2</sup>）で層別化したノモグラムが作成された。なお、バンコマイシン投与による腎毒性発現のリスクファクターに、腎機能の低下した患者が挙げられており、eGFR $<$ 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>の重度腎障害患者では、バンコマイシンの代替薬の使用を考慮して頂くよう、投与量が示されていない。今までにいくつか腎機能に応じた投与設計ノモグラムが報告されてきたが、いずれも十分な検証は行われていなかった。今回作成されたノモグラムも同様であり、今後の臨床的検証が必要である。

## 3. テイコプラニン

兵庫医科大学病院薬剤部<sup>1)</sup>、兵庫医科大学感染制御学<sup>2)</sup>

高橋 佳子<sup>1)</sup> 竹末 芳生<sup>2)</sup>

テイコプラニン（TEIC）において、臨床的に有効とされるトラフ値は15 $\mu$ g/mL以上であることが報告され、バンコマイシンと比較し安全域の広いTEICの特徴を生かすため、2016年に改訂されたガイドラインでは、トラフ値は15~30 $\mu$ g/mLとされている。このような背景から、投与設計に関する勧告自体も見直す必要性がでてきた。そこで腎機能正常例に対しては、初期投与に対するさらなる高用量レジメンが推奨された。1回400mg×2回/日の投与期間をさらに延長して3日間にする方法、1回量を600~800mgに増やす方法が推奨されているが、どの高用量レジメンが最適であるかについては今後の臨床的検証が必要とされている。早期に血中濃度を上げるためには1回量を増量するレジメンが勧められ、1回量600mg（10mg/kg）での検証は行われているが、今後は1回量800mg（12mg/kg）での検証が必要である。また実臨床では、腎機能低下時においてTEICが適応となることが多く、それゆえ、腎機能低下例における投与設計は重要になる。腎機能低下例においても、投与開始3日間は高用量レジメンが提案されているが、とくに4日目以降の維持投与設計に関しても今後さらなる臨床的検討が必要とされている。小児における目標トラフ値15 $\mu$ g/mLの検討や高用量投与については、安全性に関する情報が不十分であり、10mg/kgを目

安とし、目標トラフは従来のとおり 10 $\mu$ g/mL 以上として今後の臨床的検証を要するとしている。

本発表では、ガイドライン後に発表された論文を提示しながら、「今後の臨床的検証が必要」とした項目に関し、どこまで検証が進んでいるのかについて報告する。

#### 4. 外来でのポリコナゾール長期投与を考える

東京女子医科大学病院薬剤部

浜田 幸宏, 木村 利美

TDM の標準化を目指した抗菌薬 TDM ガイドライン 2012 の改訂版として 2016 年 6 月には TDM の実用化を目的とした抗菌薬 TDM ガイドライン 2016 が発刊された。改訂版における VRCZ の TDM に関する大きな変更点として 5 つのポイントがある。1. 静注薬からの step-down では必ずしも 100% のバイオアベイラビリティではないこと、2. VRCZ 小児適応追加による投与方法の変更、3. 病的肥満患者に対する投与設計、4. 薬物相互作用表の改訂、最後に本項で取り上げる今後の検証が必要であると追記した。5. 外来における VRCZ の長期投与についてである。

VRCZ の TDM に関する診療報酬に関わる問題点として、外来診療では特定薬剤治療管理料の算定ができないため、静注薬から経口薬に変更する場合、入院中に TDM 実施が望ましい。しかしながら、予防投与や慢性壊死性肺アスペルギルス症等の疾患では長期投与となることも少なくなく、有害事象発現時には TDM を実施すべきであるが、その測定間隔については今後の検討課題としている。このような背景のなか、外来において VRCZ が処方され、安全性に懸念がある場合などは一定の条件を満たせば販売会社の協力で測定を行うことが可能となっている。

臨床現場では忍容性の高いキャンディン系薬が汎用され、以前と比べアゾール薬の使用頻度は少なくなっている。一方で、antifungal stewardship の観点から、アゾール系薬の選択により、ブレイクスルー感染症やキャンディン系薬低感受性株のカンジダ属等の発現リスクの低減など期待できること、step-down で注射薬から経口薬にすることで、血管確保の必要性がなくなり、外来管理も可能となることも報告されている。本シンポジウムでは TDM ガイドライン改訂内容を踏まえ、実際の TDM 報告内容など自験例も交えながら報告する。

#### 5. アミノグリコシド系薬の投与症例を検証する

杏林大学医学部付属病院医療安全管理部感染対策室

西 圭史

WHO が公表した「人類の健康に最も大きな影響を与える」とされる新たな抗菌薬開発の緊急性が高い 12 菌種の薬剤耐性菌の中で、緊急性が「重大」とされる 3 菌種はいずれもグラム陰性桿菌でありカルバペネム系薬に耐性を示す菌である。この 3 菌種は *Acinetobacter baumannii* であり緑膿菌であり腸内細菌科細菌である。さらに ESBL 産生菌を含めるが、これら 4 菌種に対してアミノグリコシド系薬 (AGs) の感受性は保たれているため、AGs 系薬を

投与する症例が増えており、また、このことが抗菌薬 TDM ガイドラインの改訂に至った理由でもある。改訂版ガイドラインでは、原因菌の MIC による投与量の調整や TDM 目標値の見直しがなされ、標準化を成し遂げた初版と比較しても実用的な投与が可能になっている。さらに IDSA と SHEA から発出の Antimicrobial Stewardship ガイドライン (Clin Infect Dis. 2016 ; 62 : e51-77) においても AGs の PK モニタリングは「強い」推奨がされており、AGs の果たす役割は重要性を増している。

このような背景の中で本シンポジウムにおいて、ガイドライン中に「今後の臨床的検証が必要」とした記載に関して検証する機会を頂いた。そこで 2016 年 1 月から 2017 年 12 月の 2 年の間で、当院においてアミカシン (AMK) 25/39 例、ゲンタマシリン (GM) 13/34 例、トブラシン (TOB) 5/8 例の TDM が実施された症例について、TDM の目標値や透析時の投与を中心に、原因微生物や投与方法と臨床効果、腎障害の頻度についても検証したい。

TDM を実施した AMK25 例について、原因微生物は緑膿菌が最多で 10 例。投与量が 1 日 1 回 15mg/kg 以上を用いた 5 例における平均 Cpeak33.8 $\mu$ g/mL (range34.8~55.7)、平均トラフ値 2.2 $\mu$ g/mL (range1.3~3.3)、平均投与期間 9.2 日 (range1~22)、細菌学的有効性 2 例、臨床的有効性は 4 例、CTCAEv4.0 による急性腎不全 Grade1 以上に相当する症例はないという成績であった。ガイドラインに準ずる投与方法を用いることができた症例は TDM の目標値を達成し、有効性も安全性も高い傾向にある。しかし、そうではない症例に関するアプローチが課題である。また、小児領域においては TDM を実施した症例は少ない。しかし以前は分割投与であった用法は、単回投与で 30 点滴に統一されガイドラインが浸透したと評価している。

今後は AGs を用いるべき症例を見極め、TDM を実施すると共にガイドラインの妥当性を検証しながら、来たるべき耐性菌時代と対峙できればと考える。

本シンポジウムでは、AMK 以外の AGs の検証と見てきた課題についてディスカッションを通し解決策を見出していきたい。

#### シンポジウム 2

##### ブレイクポイント徹底検証

#### 1. ブレイクポイント臨床応用検討委員会が提案する概要

帝京大学医学部附属病院感染制御部

松永 直久

ブレイクポイント (BP) は、抗菌薬の臨床的有効性を推定する上で重要な指標の 1 つであり、本邦では米国の CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の BP を用いている施設が多い。また、欧州には EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) の BP がある。

本邦においても日本化学療法学会が 1994 年から独自の BP を発表してきた。これは、感染症に対して抗菌薬の臨

床的効果（80%以上の有効率）が期待できるMIC値をBPとする臨床的BPであった。また、CLSIやEUCASTのBPと異なり、菌種によって分けられておらず、疾患別（呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症）に定義されていることも特徴である。半減期などの特定の因数を定数化した計算式と臨床試験の結果の両者が検証された上で設定されている。尿路感染症のBP MIC値は、呼吸器感染症や敗血症のものよりも高くなっており、臨床の実感とも合っている。一方、このBPでは、日本で使用されている抗菌薬が広く掲載されているが、1回投与量のみ記載となっていた。

三学会合同ブレイクポイント臨床応用検討委員会では、日本化学療法学会が設定する計算式に基づくBPに加えて、PK/PD解析から得られるBP、さらに臨床例からその有効性が証明されているBPを比較して示し、BPの臨床応用の促進を検討してきた。これらの値がCLSI、EUCASTが設定するBPとどのような関係にあるのか、それぞれのBPの特徴を理解し、効果的かつ適正な抗菌薬療法に活用していくことを考えている。

各種BPを検討するに当たり、新しい指標としてSS (secured S)、PS (PK/PD S)、CS (calculated S)を設定している。SSは、有効性が確認された臨床例から推定される感性BPで、10例以上の症例において80%前後の有効性が確認されたものとしている。PSはPK/PD理論から推定される感性BPであり、CSは前述の化学療法学会の計算式から得られる感性BPである。SS、PS、CSにおいて乖離は生じるが、全体の傾向としては、CSがもっとも高く、続いてPS、SSの順になる。SSがもっとも低い理由として、抗菌活性が強く耐性菌がみられていない薬剤においては、臨床の有効性を検証するだけの感染症症例が集まらないことが考えられる。したがって、将来的に感受性分布に変化がみられ、臨床の有効性を評価できる症例が蓄積されてきた場合、SSの値は増加し、次第にPS、CSに近づいてくることも考えられる。

また、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会との連携により、分離菌の感受性分布をEUCASTの成績と対比して示しており、日本と欧州分離菌の感受性分布の違い、自動機器のS、I、R判定だけでは分からない分離菌の感受性分布を理解することもできる。

さらに、基準薬のMICと比較した相対的MICを各薬剤別に示している。通常感受性検査では実施されない新しい抗菌薬、基準薬以外の抗菌薬のMICを推定するものとして提示している。

BPは抗菌薬の臨床的有効性を推定するための1指標である。そして、複数の要因の統合的解析結果として設定されるBP値は決して絶対的なものではない。各種BP、菌種別・抗菌薬別の感受性分布、そして新規抗菌薬の相対的MICに関する情報を臨床にフィードバックしていきながら、BPの臨床応用・活用の可能性について引き続き検討していく必要がある。

委員会での討議でも、新たな指標を中心に様々な意見が

出された部分もみられた。本シンポジウムでも、フロアから活発な意見をいただきたいと考えている。

## 2. ブレイクポイントの有用性と限界を考える

広島大学大学院臨床薬物治療学

猪川 和朗

Minimum inhibitory concentration breakpoint (ブレイクポイント)には各種の定義と決定方法がある。これまでに日本化学療法学会が公表してきた「臨床ブレイクポイント」は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) や European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) のブレイクポイントと違って、日本国内の用法用量を反映しており、その性質は細菌学的(感性/耐性)というよりも臨床的(有効/無効)である。被検菌のMICとの大小関係から、対象抗菌薬で80%以上の臨床の有効率が期待できるか否かを判定できる基準である。

日本化学療法学会「臨床ブレイクポイント」は、計算式を用いた客観的な方法で設定されており、1994年当時から先駆的に対象抗菌薬の薬物動態(pharmacokinetics: PK)と薬力学(pharmacodynamics: PD)の特性が組み込まれた。ただし、最高血中薬物濃度、最高尿中薬物濃度、消失半減期(作用時間)、組織移行性、抗菌作用様式は定数化された離散値である点、1回用量または単一投与方法での値しか設定されていない(投与回数の増減が考慮されない)という点には注意が必要である。計算値の妥当性は、呼吸器感染症(肺炎、慢性気道感染症)、敗血症、尿路感染症(複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎)において、臨床成績により確認されている。

抗菌薬の基礎的・臨床的研究により、そのPK/PDに関する理論が体系化されてきた。薬物濃度依存作用を示すアミノグリコシド系薬などでは最高薬物濃度のMICに対する比が、薬物暴露時間依存作用を示すβ-ラクタム系薬などでは薬物濃度のMICを上回る時間が、それぞれPK/PDパラメータとして抗菌効果に相関する。このようなPK/PD理論にもとづき、効果判定の域値として設定されたMICが、PK/PDブレイクポイントである。基本的に感染症の種類を限定せず、抗菌効果を定量的に予測するPK/PD解析により、様々な用法用量(投与方法)ごとにブレイクポイントを設定できる。PK/PDブレイクポイントの設定上の特徴は、患者個体間でのPKの変動を考慮した確率論的アプローチにより、PK/PDパラメータの目標値を達成する確率を算出し、それを有効率と読み替える点にある。この効果予測には、モンテカルロ法によるランダムサンプリングを利用した分布推定が用いられる。

PK/PDブレイクポイントには菌種別に設定されていないなどの問題点も残るが、CLSI・EUCAST・日本化学療法学会も、PK/PD解析を導入し、PK/PDブレイクポイントの根拠となっているPK/PD理論との整合性を確認してきている。日本化学療法学会では、従来のブレイクポイントを発展させる形で「PK/PD理論から推定される感性ブレイクポイント(PK/PD-susceptible)」(PS)、「日本化

学療法学会の計算式から得られる感性ブレイクポイント (calculated susceptible) (CS), 「有効性が確認された臨床例から推定される感性ブレイクポイント (secured susceptible) (SS) を新たに分類・定義した。本発表では, これら発展的な新指標設定の背景や意義, CLSI-S, EUCAST-S との異同もふまえたうえで, 日本におけるブレイクポイントとその臨床応用のあり方について共有し, その有用性と限界について議論できればと考えている。

### 3. ブレイクポイントの使い方

神戸大学医学部附属病院検査部

中村 竜也

感染症における原因微生物の薬剤感受性結果は, 抗菌薬適正使用に大きな影響を与える。日本の微生物検査室では, 薬剤感受性試験から得られる MIC から CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) ブレイクポイントを用いて判定している。ブレイクポイント (以下, BP) には, 抗菌薬に対して耐性か感受性かを判定する細菌学的 BP と, 臨床的に有効・無効の判断を行なう臨床的 BP の2つの概念がある。また, 近年は耐性機序を判定する epidemiological cutoff が各菌種, 各薬剤で設定されており, 薬剤感受性の結果から多く情報を得ることが可能となっている。CLSI の BP は, 菌種別に抗菌薬の判定基準が設定されており, 細菌学的 BP の要素が強いと考えられてきた。しかし, 近年は抗菌薬の PKPD 理論を考慮した BP 設定方法が CLSI の BP 設定に適應されている。上記したように, 現在国内のほとんどの施設で CLSI ガイドラインに基づいた方法で実施しており, BP においても CLSI の基準を使用している。一方, その BP は米国の用法用量を基準として設定されている。そのため, 国内における用法用量ではその基準に適應できない場合が存在する。例えば, *Pseudomonas aeruginosa* に対する meropenem の BP は 1g を 8 時間間隔で投与した場合に 2 $\mu$ g/mL 以下で感性 “S” としている。用法用量が設定された薬剤については, その用法用量で有効性が担保されることを理解した上で使用する必要がある。ただし, CLSI は記載された投与方法における BP は腎機能や肝機能が正常な健康成人を基に設定されており, 使用する際にはそのような情報を主治医と共有することを強調している。近年, 耐性菌の問題がクローズアップされ, 特に Carbapenemase 産生菌の世界的な増加に伴い, BP の設定において耐性菌の検出も考慮されるようになった。Carbapenemase 産生菌のカルバペネム系抗菌薬の MIC データを集積し, 各薬剤において Carbapenemase 産生菌を見逃さないための BP としても設定されている。さらに CLSI ガイドラインでは, これら薬剤耐性に関する考え方や検出方法についても詳細に記載されており, 抗菌薬の選択に役立てることが可能である。また, CLSI BP を使用する場合には, CLSI で規定された薬剤感受性試験方法を使用する必要がある。CLSI では, 菌グループ別に細分化されており, 腸内細菌やブドウ球菌, 緑膿菌などの一般細菌に対する BP は M100, 抗酸菌・ノカルジア・

放線菌には M24, 酵母様真菌には M27, 栄養要求の厳しい菌グループには M45 といったように, 菌グループ別に BP が整備されている。それらには菌種毎に使用する培地や培養条件, 精度管理株, primary に測定する薬剤などが記載されている。それらを遵守することで, より精度の高い薬剤感受性試験結果の報告が可能となる。本シンポジウムでは, CLSI ガイドラインの内容および BP の考え方について紹介し, 当院で実施している活用方法や耐性菌の検出についてもふれてみたい。

### 4. 尿路性器感染症原因菌に対するブレイクポイントの考え方

岐阜大学医学部附属病院生体支援センター

安田 満

ブレイクポイントは臨床家が細菌感染症治療において適切な抗菌薬を選択する際に最も参考とする指標である。従ってこのブレイクポイントが実際の臨床効果を反映しているか否かは感染症治療の根幹に係わることであり最も重要な点である。

ブレイクポイントには米国の CLSI, 欧州の EUCAST, そして日本化学療法学会による抗菌薬ブレイクポイントなどがある。現在臨床における薬剤感受性試験は自動測定機器によって行われており, その機器に実装されているブレイクポイントで判定される。多くは CLSI のブレイクポイントが採用されており残念ながら日本化学療法学会のブレイクポイントはほとんど使用されていないのが現状である。

CLSI ブレイクポイントにはいくつかの問題点がある。一つは用法・用量の問題である。CLSI のブレイクポイントには用法・用量が記載されているものがある。従ってそのブレイクポイントはその用法・用量時にのみ適応となる。つまりブレイクポイントは用法・用量により異なると記述しているわけである。しかしほとんどの場合, その記載はない。当然 CLSI は米国の機関であり自ずと米国における標準的な用法・用量に対するものであると推察できる。少なくともわが国の用法・用量は考慮されていない。わが国では最近ようやく海外の用法・用量と同一の抗菌薬も増えてきたが, ほとんどがまだまだ低容量である。従って CLSI ブレイクポイントをそのままわが国に適應して良いか疑問である。反対に尿路性器感染症においてはわが国の方が高用量であるものもある。淋菌感染症の治療に用いられる CTRX である。米国 CDC は淋菌治療の際 CTRX は 250mg 筋注, 単回療法を推奨しており, CLSI では 0.25mg/L 以下を感受性としている。ちなみに EUCAST では 0.125 mg/L 以下を感受性としている。一方わが国では CTRX 1g (点滴) 静注, 単回療法が推奨されている。当然わが国の用量を考慮するともう少しブレイクポイントが高くて良さそうである。淋菌感染症においては「Therapeutic time」という指標がある。MIC<sub>90</sub> の 4 倍値を上回る時間を指し, 10 時間以上であれば 95% 以上の有効率を示すというのである。CTR<sub>X</sub> 1g 単回投与では MIC 0.5mg/L であっ

ても10時間以上となるため有効つまり感受性と判断できるため、わが国の用量であればブレイクポイントはCLSIより高く設定できる。

もう一つの問題点は感染部位が考慮されていないことである。これに対し日本化学療法学会のブレイクポイントは部位別である。抗菌薬は全身同じ濃度で分布するわけではなく、抗菌薬の特性により移行しやすい部位とそうでない部位が存在する。従って、感染部位を考慮しないということは臨床に即していないということである。淋菌感染症においてはこれも問題となっている。尿道炎と咽頭感染は共にCTRX 1gが推奨治療とされている。しかし咽頭への移行が悪いことが知られており、咽頭の場合「Therapeutic time」は30時間以上が必要である。MIC 2mg/Lの場合は約30時間であり、尿道炎では問題ないが咽頭感染では治療に失敗する可能性がある。実際に京都で分離された同MIC値を示すH041株は咽頭感染の治療に1回失敗している。さらに尿路感染症では尿の影響もある。ほとんどの感染症は血漿から抗菌薬の供給を得ているため、血中濃度が大きく影響を及ぼす。これに対しIzawaらは膀胱炎の炎症の場である膀胱組織内の抗菌薬濃度は、血中からだけでなく尿中から吸収された分も加わることを示している。従って尿路感染症の部位や抗菌薬の種類によっては血中濃度以上の濃度が得られることがあり、他の感染症よりブレイクポイントを高く設定しても有効である可能性がある。

このように尿路性器感染症では、他領域の感染症と異なる点があるためCLSIやEUCASTのブレイクポイントを適応するには慎重に判断する必要がある。

## 5. 尿路感染症原因菌に対するブレイクポイントへの期待

札幌医科大学附属病院薬剤部<sup>1)</sup>、札幌医科大学医学部感染制御・臨床検査医学講座<sup>2)</sup>、札幌医科大学附属病院感染制御部<sup>3)</sup>

藤居 賢<sup>1)3)</sup>高橋 聡<sup>2)3)</sup>

尿路感染症は多くの診療科で診療される疾患であり、その治療には *Escherichia coli* を中心とした腸内細菌群のグラム陰性桿菌に有効な抗菌薬が選択される。近年、キノロン耐性 *Escherichia coli*、ESBL産生菌、多剤耐性緑膿菌等の耐性菌の報告も多数あり、今までの抗菌薬治療法では十分に効果を発揮できない症例も散見されるようになった。特にESBL産生 *E.coli* は院内感染にとどまらず市中感染の原因菌としても認識されるようになってきている。2013年～2016年の札幌医科大学附属病院外来および入院患者の入院2日以内の尿路培養結果について調査した結果、ESBL産生 *E.coli* は *E.coli* 全体の約12%で認められ、2013年7.7%、2014年12.6%、2015年11.3%、2016年15.8%と増加傾向であった。これは北海道および札幌市近郊においてESBL産生 *E.coli* が市中尿路感染症の原因菌として認識する必要がある、尿路感染症原因菌に対して耐性菌を意識した抗菌薬の選択と投与量が重要となる。

抗菌薬ブレイクポイントは臨床的に有効性の高い抗菌薬

を選択することができる重要な指標の一つである。米国を中心に設定されている Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)、欧州の European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)、そして日本化学療法学会が設定しているブレイクポイントが臨床で用いられる代表的な指標である。なかでも日本化学療法学会のブレイクポイントは菌種別ではなく、感染部位別に定義されていることが特徴であり、呼吸器感染症、尿路感染症、敗血症における臨床的なブレイクポイントを設定している。多くの医療機関が実施している分離菌の感受性試験判定にはCLSIのブレイクポイントが使用されている。しかし、CLSIのブレイクポイントは米国における敗血症治療で使用される用法・用量に基づいて設定されており、尿路感染症での適応の妥当性には問題が生じる。一方で、1997年、2009年に発表された日本化学療法学会の尿路感染症ブレイクポイントは本邦で承認されている用法・用量に基づき設定されており、本邦における尿路感染症治療の指標に適している。しかし、現在、多くの施設でPK/PDに基づいた用法・用量で抗菌薬が使用されていること、発表当時と比較し、細菌に対する各抗菌薬のMICが年々変化していること、薬剤耐性菌が増加していることには注意が必要である。現在、従来のブレイクポイントに加え、PK/PD解析を応用したブレイクポイントや臨床的有効性が証明されているブレイクポイントを比較し、ブレイクポイントの更なる臨床応用が検討されている。また、これらのブレイクポイントとCLSI、EUCASTの設定するブレイクポイントとの関係、それぞれのブレイクポイントの特徴をまとめた冊子が発刊される。このような新たなブレイクポイントの考え方は、抗菌薬を効果的かつ適正に使用するためのより有効な指標となるもの考える。

本シンポジウムでは、最近のブレイクポイントの考え方を基に、尿路感染症原因菌に対するブレイクポイントへの期待と、抗菌化学療法認定薬剤師としてブレイクポイントを臨床でどのように活用できるかを考えたい。

### シンポジウム3

#### 侵襲性細菌感染症の現状と課題

##### 1. 小児における侵襲性肺炎球菌感染症

千葉大学真菌医学研究センター感染症制御分野

竹内 典子

日本における小児に対する肺炎球菌結合型ワクチンは、2009年10月に7価結合型ワクチン(PCV7)が承認され、2010年2月に発売され、2010年11月に小児に対する公費助成が開始された。その後、2013年4月に定期接種化され、同年11月に13価結合型ワクチン(PCV13)へ切替えられた。

肺炎球菌には95種類以上の荚膜血清型があるが、肺炎球菌結合型ワクチンの導入によって侵襲性肺炎球菌感染症(Invasive Pneumococcal Disease: IPD)の原因血清型がワクチン含有血清型から非含有血清型へ変化してきた。PCV7には4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23Fが含まれて

おり、PCV13はそれらに加え、1, 3, 5, 6A, 7F, 19Aが含まれている。PCV7導入後、19Aの増加がみられたが、PCV13への切替えによって減少がみられ、現在では、15A, 24F, 35B, 12FといったPCV13に含まれない血清型によるIPDが中心となっており、IPDの総数はワクチンの導入により減少したものの、ここ数年は横ばいから漸増傾向にある。同様の傾向は海外でもみられており、今後、IPDに対する戦略として、血清型を増やしたワクチンの研究や、莢膜をtargetにしないワクチンの研究なども実施されている。

また、薬剤耐性については、PCV7に含有される血清型はペニシリン抵抗性の株が多く、またPCV13に含まれる19Aも薬剤耐性株が多いことが知られており、ワクチン導入によりワクチン含有血清型が減少しペニシリン低感受性の株は減少傾向にあった。しかし、最近では15A(ST63)や35B(ST558)などのワクチン非含有株のペニシリン低感受性株が侵襲性感染症で問題となりつつあり、髄膜炎の症例もみられている。

一方、肺炎球菌結合型ワクチンは、小児肺炎球菌の保菌状況にも影響を与えることが報告されており、我々が継続的に行っている保育園児の保菌調査においても、分離される肺炎球菌の血清型に大きな変化が認められている。

原因血清型やMLST解析によるST同定、薬剤感受性についての推移をみることは、新たな侵襲性肺炎球菌感染症に対する戦略のために重要である。国内の人口ベースのサーベイランスとしては、2007年より開始された厚生労働科学研究事業研究班（神谷班、庵原・神谷班）で1道9県の小児を対象に全数調査が実施され、菌株の収集と解析により血清型の同定もされている。現在は日本医療研究開発機構AMED菅班で同様の内容で継続されている。また、2013年4月から定期接種化と同時にIPDは感染症法に基づく感染症発生動向調査において5類感染症全数把握疾患となり、成人も含めたIPDの全数把握が可能な体制となっている。

本講演では、国内の小児IPDの発生状況と血清型の推移について、保菌調査の結果も含め紹介し、今後の課題についてフロアの皆様と情報共有したいと考えている。

## 2. 小児結合型肺炎球菌ワクチンの定期接種導入後の成人侵襲性肺炎球菌感染症の疫学的特徴

国立感染症研究所感染症疫学センター<sup>1)</sup>、同細菌第一部<sup>2)</sup>、成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究班<sup>3)</sup>

新橋 玲子<sup>1)</sup> 常 彬<sup>2)</sup> 福住 宗久<sup>1)</sup>  
 島田 智恵<sup>1)</sup> 田邊 嘉也<sup>3)</sup> 大島 謙吾<sup>3)</sup>  
 丸山 貴也<sup>3)</sup> 渡邊 浩<sup>3)</sup> 黒沼 幸治<sup>3)</sup>  
 笠原 敬<sup>3)</sup> 武田 博明<sup>3)</sup> 西 順一郎<sup>3)</sup>  
 藤田 次郎<sup>3)</sup> 窪田 哲也<sup>3)</sup> 砂川 富正<sup>1)</sup>  
 松井 珠乃<sup>1)</sup> 大石 和徳<sup>1)</sup>

【背景と目的】本邦では2010年11月に5歳未満小児に対する結合型7価肺炎球菌ワクチン（pneumococcal conjuga

te vaccine, PCV7)の公費助成が始まり、その後、PCV7は2013年4月から定期接種ワクチンとなり、同年11月には定期接種ワクチンが13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)に置き換わった。成人用の23価莢膜ポリサッカライドワクチン(PPSV23)は2014年10月から65歳以上の成人などを対象として定期接種ワクチンとなった。また、2013年4月にPCV7が定期接種の対象となったことを踏まえ、同時期より侵襲性肺炎球菌感染症(invasive pneumococcal disease, IPD)が感染症法に基づく感染症発生動向調査(NESID)において5類全数届出疾患となった。小児のPCV導入後の成人IPD症例の臨床像と血清型の特徴について検討した。

【方法】2013年4月から2017年3月までに発症し、厚生労働省研究班「成人の侵襲性細菌感染症サーベイランス構築に関する研究」に登録された症例を対象とした。本研究班では、国内10道県においてNESIDに届け出られた15歳以上のIPD症例を対象として、医療機関と地方自治体の協力の下に患者情報及び原因菌を収集した。回収した質問票による症例情報の解析、原因菌の血清型を含む細菌学的検討を実施した。

【結果】対象症例は894例で、うち61%が男性、年齢中央値は70歳だった。何らかの基礎疾患を有する割合は74%(637例)、免疫不全を伴う基礎疾患を有する割合は30%(262例)であり、PPSV23の接種率は8%(72例)だった。病型分類では菌血症を伴う肺炎が最も多く(60%, 533例)、髄膜炎(15%, 133例)、感染巣不明の菌血症(15%, 132例)と続いた。原因菌の血清型分布では、全研究期間において血清型3型が14%(126例)と最も多かった。2015年～2016年度には、山形、新潟、福岡県を中心に血清型12FによるIPD症例の報告が増加した。血清型分布を年度ごとと比較すると、2016年度にはPCV7/13に含まれる血清型の分離率が低下していた。また、血清型3及び19A型の低下傾向も見られた。髄膜炎症例と非髄膜炎症例の患者属性を比較したところ、髄膜炎症例は非髄膜炎症例と比較して高齢であり(OR 2.62, 95%CI 1.27～5.44)、PPSV23に含まれない血清型が起因菌である傾向がみられた(OR 0.49, 95%CI 0.33～0.71)。また、髄膜炎症例に限ると血清型23A, 10Aが多かった。前述の血清型12FによるIPD症例(n=44)と12F以外の血清型によるIPD症例(n=204)の患者属性を比較したところ、12FによるIPD症例では12F以外のIPD症例と比較して年齢中央値が低く(66歳)、死亡症例における65歳以上年齢層の割合が低かった(OR 0.16, 95%CI 0.04～0.68)。

【考察】血清型分布の年次推移で、PCVに含まれる血清型が原因菌であるIPDが減少していることは小児へのPCV接種による成人への集団免疫効果の影響である可能性が示唆された。また、髄膜炎患者と非髄膜炎患者では原因菌の血清型分布が全IPDの血清型分布と比較して異なっており、患者属性についても異なる特徴が見られた。このような病型による原因菌の血清型や患者属性の特徴について、

今後も継続的に評価していくことが重要と考えられる。血清型 12F による IPD 症例は他の血清型による IPD 症例と比較して、より若年層においても IPD を発症していた。これらの所見は血清型 12F の高い侵襲性を示唆していると考えられる。

### 3. 侵襲性インフルエンザ菌感染症

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

西 順一郎

インフルエンザ菌のなかで、無莢膜型インフルエンザ菌 (non-typable *Haemophilus influenzae*, NTHi) は肺炎や中耳炎など粘膜感染症の原因になるが、菌血症や髄膜炎などの侵襲性感染症は起こしにくい。一方、莢膜を有するインフルエンザ菌 a~f 型、とりわけ b 型 (*H. influenzae* type b, Hib) は侵襲性感染症の主要な原因菌である。乳幼児は鼻咽腔に本菌を保菌し集団保育を通じて容易に伝播するため、ワクチンによる予防が重要である。Hib ワクチンは、侵襲性 Hib 感染症を予防するだけでなく、鼻咽腔への定着を防ぐため集団免疫効果をもつ。わが国では 2008 年 12 月に導入され、2011 年には公費助成が進み全国的に普及した。その後、2013 年 4 月に 5 歳未満の小児を対象に定期接種となった。その結果、侵襲性 Hib 感染症は激減し、AMED「菅班」の 10 道県の調査によると、2014 年以後はゼロとなった。しかしながら、2014 年~2016 年にかけて、「菅班」の調査で Hib ワクチンの効果がない侵襲性 NTHi 感染症が年平均 5~9 人みられている。また、「菅班」以外からは、f 型など b 以外の莢膜型による菌血症・髄膜炎も報告されている。米国でも、Hib 感染症が減少したのち、NTHi や non-b 型による侵襲性感染症が微増し、世界的にも莢膜型 a, e, f による侵襲性感染症が増えていることが報告されている。2013 年 4 月から、侵襲性インフルエンザ菌感染症は 5 類感染症全数把握疾患になり、感染症発生动向調査でサーベイランスが実施されている。報告数は、2014 年 200 人、2015 年 247 人、2016 年 307 人と増加傾向にあり、その 67% は 65 歳以上の高齢者である (2015 年)。また、厚労科研「大石班」の病原体サーベイランスによると、原因菌の 97% (58/60) は NTHi であることが明らかになっている。侵襲性 NTHi 感染症が微増している原因は明確になっていないが、以下の仮説があげられている。(1) ワクチンによる pathogen shift, (2) 原因菌検出と血清型別の向上, (3) NTHi のビルレンスの亢進, (4) 高齢者の増加など宿主側の変化。侵襲性感染症の原因になった NTHi の遺伝学的検討も実施されているが、特定のクローンではなく、非常に多様性に富んでいることがわかっている。Hib 感染症が激減した現在、Hib 以外のインフルエンザ菌による侵襲性感染症の増加に注意が必要である。インフルエンザ菌が無菌的部位から検出された場合は、必ず菌株を保菌し莢膜の有無を確認することが重要である。

### 4. 侵襲性 B 群溶血性レンサ球菌感染症

神戸市立西神戸医療センター小児科

松原 康策

B 群溶血性レンサ球菌 (group B *streptococcus*, GBS, *Streptococcus agalactiae*) は主に 3 カ月未満の小児と、60 歳以上の成人に侵襲性感染症を引き起こす重要な原因菌である。小児年齢ではさらに、保菌妊婦の産道で暴露された新生児 (日齢 0~6) に発症する早発型と、日齢 7~89 に発症する遅発型感染症、日齢 90 以後に発症する超遅発型の三つに分類される。近年の急速な高齢化に伴い、背景疾患を伴う高齢者において GBS 感染症者が増加し、世界的にもその疾病負担は重要視されている。近年の全国調査により (Morozumi M, et al. J Clin Microbiol 2016; 54: 2695-2700. Matsubara K, et al. Infection 2017; 45: 449-458), 我が国の侵襲性 GBS 感染症の疫学の現状が明らかになってきた。以下に、小児期と成人期を対比しながら、臨床的・細菌学的特徴を示す。1) 発症形態: 小児は菌血症、髄膜炎の 2 種類で殆どを占める。遅発型や超遅発型ではわずかに関節炎、軟部組織炎が認められる。一方、成人では多種多様な形態で発症するが、小児期と比較して髄膜炎は少ない。2) 発症頻度: 小児期早発型・遅発型感染症はともに ~0.10/1,000 出生児で、欧米諸国 (~0.5/1,000 出生児) と比較して低い。成人では高齢者ほど高い傾向にある。人口比での成人期発症数の推定値の報告はない。3) 予後: 死亡率は小児で約 5%、成人で約 10% とほぼ欧米並みである。小児期髄膜炎例では神経学的後遺症率 (~30%) は依然高い。4) 背景疾患: 小児は早産児 (~25%) が多い。成人は、糖尿病、悪性腫瘍などの背景疾患保有率 (~80%) が高い。5) 血清型: 小児は III, Ia, Ib の順に、成人は Ib, V, III, VI の順に多い。6) MLST: 血清型との関連性が高く、両年齢群で分布に相違がある。課題について示す。1) 耐性菌について。小児期・成人期に共通して侵襲株のマクロライド耐性、キノロン耐性株が増加している。現時点でペニシリン耐性株による侵襲性感染症は成人に限定的でかつその頻度は稀 (~2%) である。キノロン耐性、ペニシリン耐性株とそのメカニズムは、世界に先駆けて日本から報告された。近年米国からバンコマイシン耐性株も報告された。欧米の疫学との比較では、血清型・MLST 型分布や耐性株の頻度に相違がある。GBS を分離した場合には、日常から、血清型や感受性 (特にペニシリン耐性は感性との境界域が多い) の確認が重要である。2) 発症予防について。侵襲性 GBS 感染症は予後不良であるため、予防対策が重要である。小児期早発型感染症は、保菌妊婦に分娩時抗菌薬を投与することにより発症予防するという方法が、産婦人科診療ガイドライン産科編 (日本産婦人科学会/日本産婦人科医会編集。2008 年に初刊、以後複数回改訂され最新版は 2017 年版) に提示された。我々の研究ではまだ発症頻度の抑制を認めていないが、今後継続して予防効果を検証すべきである。一方、小児期遅発型の予防法は現時点でワクチンが有力である。近年、3 価 (Ia, Ib, III) の抗血清型結合型ワクチンを妊婦に投与し、早発型と遅発型感染症を同時に予防する目的の、第 2 相研究結果が発表された (Donders GG, et al. Gynecol Obstet 2016; 127;

213-221). ワクチン被投与妊婦からの出生児の約70%が防御レベルの抗体を生後3カ月まで保持し、導入効果が期待される。高齢者へのワクチン研究は開発途上である。3) サーベイランスについて。現在の感染症法では、侵襲性GBS感染症は、「劇症型溶血性レンサ球菌感染症」に該当しないと届出義務がない。従って侵襲性GBS感染症の疾病負担の全貌は正確に把握されていない。高齢化に伴い、今後発症頻度や発症数の増加が予測されるため、全数報告による網羅的にかつ、継続的なサーベイランスを構築する必要がある。

### 5. 侵襲性髄膜炎菌感染症

国立感染症研究所感染症疫学センター

神谷 元

髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) は1887年に Weichselbaum によって、急性髄膜炎を発症した患者の髄液から初めて分離された。大きさは0.6~0.8 $\mu\text{m}$ 、グラム陰性の双球菌で、患者のみならず、健常者の鼻咽頭からも分離される。人以外からは分離されず、自然界の条件では生存不可能である。髄膜炎菌はくしゃみなどによる飛沫感染により伝播するが、保菌をしても全く症状が出ない人から上気道症状のような軽い症状、稀に高熱や頭痛、嘔吐、意識障害(髄膜炎)や皮膚の発疹などを伴う敗血症等の重い症状を呈する人まで、誰がどのような症状を呈するかは事前にはわからない。重傷者発生時には感染拡大防止のため迅速に積極的疫学調査を実施する必要があることから、2015年5月より患者を診断した医師は患者の氏名・住所等の個人情報を含め、ただちに保健所に報告しなければならないと感染症法上の取り扱いが変更された(変更前は7日以内)。

1999年以降、髄膜炎菌性髄膜炎が感染症発生動向調査システム(NESID)に報告されてきたが、2013年4月、髄膜炎に髄膜炎菌による敗血症を加えた「侵襲性髄膜炎菌感染症」が全数把握の5類感染症疾患として報告されることになった。さらに2016年11月21日以降、血液、髄液以外に「その他無菌部位」から病原体が検出された症例も届出対象となっている。現在のところ諸外国と比べ、侵襲性髄膜炎菌感染症の報告は極めて少なく、髄膜炎菌によるアウトブレイク事例は2011年5月のB群による宮崎での事例以後認められていない。しかし、最近国内で開催された国際イベントが原因で複数の侵襲性髄膜炎菌感染症患者が発生する事例が報告された。本事例は参加者の多い国際的な大会に関連し、複数の国で発生した髄膜炎菌感染症事例であった。わが国からの参加者に患者の報告は認めなかったが、健康成人の髄膜炎菌保菌率が低い(0.4%)日本であっても、保菌率が高い(一般に5~10%程度といわれている)諸外国の人たちと感染伝播のリスクとして知られている一つ屋根の下での同居生活や大人数が集まる場所(大学等の寮、様々なイベントなど)での飲み物の回し飲み等のかなり濃厚な接触が行われると、保菌、発症のリスクになる可能性があることを示した事例であった。今後日本で

開催される国際的なイベントにおいて、髄膜炎菌感染症の発生も十分念頭に置く必要がある。

これまで、国内における髄膜炎菌によるアウトブレイクが発生した場合、濃厚接触者に対する適正な抗菌薬の予防内服が唯一の対応策であったが、2015年5月より4つ血清群(A/C/Y/W群)に対するワクチン(4価髄膜炎菌ワクチン)が販売開始された。これにより、患者の血清型により予防内服に加え、ワクチン接種による介入も可能となり、これまで以上に患者の血清群の情報が重要となった。血清群の分布を含めた近年の国内の侵襲性髄膜炎菌感染症の疫学についてご紹介する。

### 6. 劇症型レンサ球菌感染症の現状と課題

国立国際医療研究センター研究所病原微生物学研究室

秋山 徹

*Streptococcus pyogenes* (またはA群レンサ球菌(GAS))は咽頭炎、猩紅熱、膿痂疹、産褥熱、リウマチ熱、糸球体腎炎、そして致死率が50%にも及ぶ劇症型レンサ球菌感染症(STSS)まで、さまざまな感染症や続発症の原因となる。レンサ球菌の型別はLancefield抗原により行われ、GAS内の型別はM蛋白質をコードするemm遺伝子の配列解析により実施される。M蛋白質の型とGASが起こす疾患の間にはある程度の相関があることが知られている。最近ではMulti locus sequence typing (MLST)も実施される。近年、Lancefield抗原でG群またはC群に分類される、*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (SDSE)による侵襲性感染症の報告が増加しており、その病原体としての重要性が認識されている。STSSは数年前までは国内での報告は年間200例程度だったが、近年増加の一途をたどっており、昨年は約500例が報告された。地球規模での予測では、先進国と発展途上国の年間発生数はそれぞれ29,000例と2,243,000例、死亡数は4,400例と561,000例とされている。その初期症状は四肢の疼痛、腫脹、発熱、血圧低下であり、発病から病状の進行が非常に急激かつ劇的で、発病後数十時間以内には軟部組織壊死、急性腎不全、成人型呼吸窮迫症候群、播種性血管内凝固症候群、多臓器不全を引き起こす。また一見、安定しているように見える症例で突然の心停止により死亡する例があることも報告されている。死亡率は30から50%とされており、予後は非常に不良である。診断は通常無菌の部位からのレンサ球菌の分離により行われる。治療はペニシリン・クリンダマイシンの投与、生菌の病巣である壊死部の切除により実施される。GASの薬剤耐性化はあまり進んでいないが、SDSEでは耐性株の頻度増加が懸念されている。GASはM蛋白質、フィブロネクチン結合蛋白質、リポタイコ酸、ヒアルロン酸夾膜、ストレプトキナーゼ、DNase、ストレプトリジン、スーパー抗原(発熱性毒素)、プロテアーゼ類などの多様な病原因子を持っており、これらが細菌感染症の、定着、侵入、増殖、発症という各局面でそれぞれ作用するため、例えば毒素のような個別の因子の研究

のみでは GAS 感染症の制御は困難である。STSS 症例から分離される GAS は *emml* 型が優勢であることが国立感染症研究所レンサ球菌レファレンスセンターにより明らかにされている。GAS はヒトやマウスの体内で、多数の病原因子の発現を負に制御している CovRS という 2 成分制御系を自ら破壊し、高病原性化することが知られている。同様の破壊は Rgg という発現制御因子でも発生する。これらの遺伝子破壊機構に関する研究は STSS 制御のブレイクスルーを生むかもしれない。

#### シンポジウム 4

#### One Health と人獣共通感染症—臨床医と獣医の連携「新興ウイルス感染症ならびに薬剤耐性菌感染症」—

#### 1. 動物における SFTS ウイルス感染症の実態とヒトへの感染リスク

山口大学共同獣医学部

前田 健

SFTS ウイルスはマダニと野生動物の間で維持されている。マダニと野生動物での蔓延した結果として、患者の発生へと結びつく。すなわち、野生動物での調査により、ヒトでの感染リスクを知ることができる。また、ネコとイヌからマダニを介さない感染も報告された。これら動物における SFTS ウイルス感染の実態に関して、我々がこれまでに得た知見を紹介する。

1. ネコでの SFTS 発症例を発見した。また、我々が観察した SFTS 発症猫 5 頭中 3 頭が死亡している。発症ネコの唾液、糞便、尿、涙に SFTS ウイルスは分泌されており、これらは、ヒトへの感染源になると考えられる。
2. イヌでの SFTS 発症例を発見した。また、飼い主も SFTS ウイルスに感染していたこと、同居犬 1 頭も感染していたことが判明した。
3. 和歌山県のアライグマは 2007 年では SFTS ウイルスに対する抗体を保有していなかったが、徐々に抗体保有率が上昇し、2015 年には 60% 近くまで上昇した。2014 年には、我々のデータを和歌山県の担当部署に報告し、その 2 カ月後に和歌山県で SFTS 患者が初めて報告された。
4. 関東のシカと飼育犬が SFTS ウイルスに対する抗体を保有していた。関東でヒトの SFTS 患者が発生する日も近いと考えている。
5. 山口県での SFTS 発症猫の診断の際には、現場の臨床獣医師が発症猫に引っかかれた。大事をとって、医師の指示を受けながらリバビリンを投薬した。臨床獣医師への対応マニュアルも必要と考えられた。
6. 山口県下関市では約半数のシカと約 10% のイノシシ、山口県岩国市では約 50% 近くのイノシシ、和歌山県では 50% 以上のアライグマが SFTS ウイルスに対する抗体を保有していた。地域により SFTS ウイルス媒介動物が異なるのかもしれない。
7. 和歌山県では、ほぼ全ての野生動物が SFTS ウイルスに対する抗体を保有しており、SFTS はほぼ全ての野生動物に感染していることが判明した。

8. 不顕性感染している飼育犬が多いことが判明した。

9. これまでの健常猫の疫学調査では、SFTS ウイルスに対する抗体保有ネコの存在が確認されていない。ネコは SFTS ウイルスに感染すると死亡してしまうのかもしれない。

10. 和歌山県のアライグマの血清の 2.4% から SFTS ウイルスの遺伝子が検出された。これは、有害鳥獣として捕獲される一見健康なアライグマの 40 頭に 1 頭は捕獲時にウイルスを保有していることを示している。

11. アライグマの組織中のウイルス遺伝子を検出した結果、全身でウイルス遺伝子が検出され、糞便にもウイルスが分泌されることが明らかとなった。

12. 広島県のチーターも 2 頭 SFTS ウイルス感染により死亡した。

2012 年の SFTS 患者の最初の発見の際も、山口県の医師との連携によりウイルスが発見でき、国立感染症研究所との連携により迅速な対応が可能であった。前述の項 2 では飼い主からの聞き取りの際に、飼い主の発病を知り、担当医とともに国立感染症研究所と連携することができた。前述の項 3 では、動物での調査が、ヒトへのリスクを推測するのに役立つことが確認された。項 5 では、医師の適切な処置により、予防的治療が実施された。獣医療と医療の適切な連携が出来た例となる。ネコ・イヌの発症動物の場合、獣医療の現場では、咬傷・搔傷など濃厚接触する可能性が非常に高い。獣医療の現場における対応策が求められている。また、医療現場でも、動物の飼育、動物の咬傷なども、感染経路の一つとして考慮して頂く必要がある。まだ、発症動物の発見から 1 年しか経っていない。今後も情報の収集と解析が必要である。

#### 2. 流行地における SFTS—臨床と疫学、感染経路、ヒトへの感染リスク—

市立宇和島病院血液内科<sup>1)</sup>、愛媛県立衛生環境研究所<sup>2)</sup>、国立感染症研究所感染病理部<sup>3)</sup>、国立感染症研究所ウイルス第一部<sup>4)</sup>

金子 政彦<sup>1)</sup> 四宮 博人<sup>2)</sup> 鈴木 忠樹<sup>3)</sup>

長谷川秀樹<sup>3)</sup> 下島 昌幸<sup>4)</sup> 西條 政幸<sup>4)</sup>

【はじめに】市立宇和島病院（以下、当院）は四国西南地域に位置する人口 8 万人弱の地方都市の中核病院である。当院における重症熱性血小板減少症候群（SFTS）診療の第 1 例目（死亡例でもある）は 2012 年であった。本患者は当初レプトスピラ症と診断されたが、SFTS の日本での流行が確認された後に、SFTS に罹患していた可能性を考え、1 年後に残血清について PCR 検査実施したところ SFTS に罹患していたことが後方視的に確認された。2014 年に 6 人の SFTS 患者（うち 2 名が死亡）を診療した。2015～2016 年には SFTS 患者は認められなかったが、2017 年には 3 人（うち 1 名が死亡）の SFTS 患者を診療した。10 人の患者症例のうち 4 人が死亡し、3 人の患者で剖検がなされた。剖検組織と生前の経時的に採取され保管されていた血清サンプルは国立感染症研究所感染病理部とウイル

ス第一部に送付され、ウイルス的な解析がなされた。また、生存患者の血清サンプルについても同様に解析された。一地方病院の解析ではあるが、比較的多くの新規知見が得られており、報告する。

**【患者の概要】** 男性及び女性患者はそれぞれ5人であった。年齢は50歳代、60歳代、70歳代、80歳代、及び、90歳代の患者が、それぞれ2、3、1、2、及び、2人であった。発症時期は4~8月であった。症状発現日から受診までの日数は2~13日であった。8人の患者の血清はPCR法でSFTSウイルス遺伝子が陽性を呈し、SFTSと診断された。残る2人ではウイルスゲノムは検出されなかったが、血清学的（抗体）検査でSFTSと診断された。刺し口が確認されたのは2人だけであった。9人の患者は日常的に野外作業を行っていた。4人の患者が愛玩動物としてイヌを飼っていたが、ネコを飼っていた患者はなかった。特に濃厚な動物接触歴は3人で認められ、それらの患者ではダニの刺し口は確認されておらず、さらに2人が死亡した。骨髓穿刺が施行された7例中6例に血球貪食像が認められ、それが認められなかった患者の剖検組織で血球貪食像が認められた。4人の患者でリンパ節腫大が認められ、脾腫は認められなかった。9人の患者がHLH診断基準（2009）を満たしており、HLHを合併していた。経過中に意識変容を認めたのは6人で、そのうちの4例が死亡した。

**【治療】** 生存患者は補液、G-CSF製剤、および血液製剤などの対症療法で改善した。一方、死亡患者では、免疫調節療法としてステロイドパルス療法、HLH94プロトコル、およびシクロスポリン投与がなされ、さらにサイトカイン除去目的に血漿交換療法や持続血液濾過透析などが行われた。全ての患者でリバビリンを含め抗ウイルス薬治療は実施されなかった。

**【ウイルス学的検討】** 4人の生存患者と2人の死亡患者で検査が実施された。生存患者では診断時の血清ウイルス量は106/copies未満であり、その後は速やかに低下した。死亡患者では診断時の発症後早い時期から血中ウイルスゲノム量は極めて高く、その後も低下することなく、むしろ増加していた。HLH94プロトコルで治療された患者は、一時的にウイルスゲノム量は低下したが、再び増加した。

**【病理組織学的検討】** リンパ節は壊死性リンパ節炎の像を示し、調べられた各臓器に高コピー数のSFTSV-RNAが検出された。しかし、各臓器の実質細胞にはウイルス抗原は認められなかったが、各臓器の血管内にはSFTSウイルス抗原陽性リンパ球様細胞の浸潤が認められた。中枢神経組織でも同様であった。脳組織が調べられた患者では中枢神経HLHによる組織学的変化と考えられる病変が認められた。

**【おわりに】** 宇和島市及びその周辺ではダニ媒介感染症である日本紅斑熱やSFTSは春から秋にかけて好発する。日本紅斑熱においては県内発症数の約6割が当地域で発生している。本講演では、SFTS患者の臨床的、病理学的特徴を紹介するとともに、2012年以降のSFTS発症数と日本

紅斑熱の発症数を比較検討し、さらにSFTSウイルスのヒトへの感染経路について考察したい。

### 3. 動物における薬剤耐性菌の現状と課題

酪農学園大学動物薬教育研究センター

田村 豊

1969年に英国議会に提出された「畜産および獣医療における抗生物質使用に関する共同委員会」の報告書、いわゆる“スワン・レポート”は、食用動物における抗菌薬の使用が耐性菌を生み出し、それが食品を介してヒトに伝播することによる危険性を指摘した。その後、1990年代に入り、WHO（世界保健機関）、FAO（国連食料農業機関）、OIE（国際獣疫事務局）などの国際機関はヒトの健康への影響を排除するため食用動物由来耐性菌の封じ込めに関する様々な会議を開催したことで議論が活発化した。しかし、食用動物由来耐性菌がヒトの健康に影響する可能性があるものの明確な科学的根拠がないとされてきた。ところが2004年にFAO/OIE/WHOとの連携の下に開催された、「ヒト以外での抗菌薬の使用と薬剤耐性」に関するワークショップで、科学的データに基づいた検討がなされ、菌種は限定されるもののヒト以外での抗菌薬の使用により選択された耐性菌がヒトの健康に影響する明らかな証拠があると結論づけられた。その後、国際機関ではリスク評価からヒト医療に対するリスクを軽減する方策（リスク管理）に関する議論へと移行した。このような状況の下、2015年5月のWHO総会において薬剤耐性に関するグローバル・アクション・プランが採択された。その後、2016年4月にわが国の薬剤耐性対策アクション・プランが制定された。これらのアクション・プランを実行する基本的な考え方がOne Health Approachであり、医学と獣医学の連携の重要性が指摘されている。先の国際動向を背景として、農林水産省は1999年に家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制（JVARM）を設立した。JVARMでは、全国的に網羅されている家畜保健衛生所とネットワークを構築し、食用動物における食品媒介性病原菌（サルモネラ、カンピロバクター）及び指標細菌（大腸菌、腸球菌）の耐性菌調査を継続的に実施するとともに、動物用抗菌薬の使用量の調査を開始した。JVARMの活動により食用動物由来薬剤耐性菌の実態が次第に明らかにされている。最近の話題として、医療における多剤耐性グラム陰性菌感染症の最終治療薬とされるコリスチンに耐性を示すプラスミド性コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* を保有する大腸菌が食用動物から分離されたことが上げられる。また、欧米で流行する家畜関連型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（LA-MRSA）の動向にも関心がもたれている。一方、伴侶動物の飼育が一般化するに至って犬や猫とヒトとの距離が非常に近くなってきた。伴侶動物では承認された抗菌薬に限られており医療用抗菌薬が経験的に使用されているため、伴侶動物由来耐性菌によるヒトの健康への影響が懸念されている。しかし、伴侶動物はJVARMの対象動物となっておらず全国的な耐性菌の動向のみならず伴侶動物における抗菌薬

の使用実態も不明である。限定的な研究報告によれば、病気の動物から医療で重要視される基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生細菌が高頻度に分離されている。現在、農林水産省によって食用動物の抗菌薬に関するさまざまなリスク管理措置を実施している。特に抗菌薬の慎重使用は、耐性菌対策として最も重要なものとして位置づけられている。わが国においても、「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」が2013年に農林水産省から公表され普及・啓発に努めている。これらリスク管理措置が有効に機能した結果、この15年間でさまざまな抗菌薬に対する食用動物由来耐性菌が減少傾向にあることがJVARMの成績から確認されている。以上、本講演では最近活性化した薬剤耐性菌対策をめぐる国際動向を紹介するとともに、JVARMで得られた成績を中心に文献情報や我々の調査成績を交えて、食用動物および伴侶動物に由来する薬剤耐性菌の現状について紹介し、課題についても指摘したい。

#### 4. ヒトにおける薬剤耐性菌の現状と問題点

奈良県立医科大学微生物感染症学講座

矢野 寿一

One Health 理念の普及を受け、薬剤耐性（AMR）の問題についてもヒト・動物・環境における実態とその相互関連の解明は重要な課題である。ここではヒトにおける主要な薬剤耐性菌の現状を紹介する。

基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌は、かつてはICU患者や長期入院患者など医療関連感染の代表的な原因菌として分離されていたが、2000年以降、医療関連感染のみならず市中感染症の原因菌としても分離されるようになった。近年、本邦において大腸菌でのESBL検出率が上昇しており、大腸菌の10～30%がESBL産生菌と報告されている。ESBL産生大腸菌のうち、CTX-M-9グループ、とくにCTX-M-14やCTX-M-27が優位に検出され、この二つで60～75%を占めている。続いてCTX-M-15（CTX-M-1グループ）が10%前後検出され、これは海外で流行しているCTX-M-15産生大腸菌ST131というクローンと考えられている。本邦で分離されるCTX-M-15以外のESBL産生大腸菌の多くもST131であり、フルオロキノロンやホスホマイシン、一部のアミノ配糖体に耐性を示す多剤耐性傾向にある。

カルバペネム耐性腸内細菌科（CRE）は、カルバペネム系薬に耐性を示す腸内細菌科の総称である。2014年9月19日に感染症法施行規則が改正され、MICがメロペネムに2μg/mL以上、あるいはイミペネムに2μg/mL以上かつセフメタゾールに64μg/mL以上の腸内細菌科はCREと判定され、CREによる感染症は5類全数報告疾患として報告が義務付けられている。CREの主な耐性機序のひとつはカルバペネマーゼの産生による。主なカルバペネマーゼにはIMP型、KPC型、NDM型、OXA-48型、VIM型などが知られている。KPC型は米国で、NDM型はインド、パキスタンなどで、OXA-48型はヨーロッパ、中東、

北アフリカなどでの検出が多い。一方、本邦ではIMP型が大部分を占め、特にIMP-6が優位である。このIMP-6遺伝子保有プラスミドの多くはCTX-M-2遺伝子を保有しており、大腸菌、肺炎桿菌を中心に広く腸内細菌科を宿主とすることができる。本邦においてはCREの検出頻度は腸内細菌科のうち0.5%程度と高くはないが、西日本を中心にアウトブレイク事例も報告されている。

本邦における多剤耐性アシネトバクター（MDRA）のカルバペネム耐性は、*Acinetobacter baumannii*ではOXA-51型であるOXA-66産生菌が多く、non-baumannii *Acinetobacter* spp.ではIMP型酵素産生菌が多い。多剤耐性緑膿菌（MDRP）のカルバペネム耐性は、酵素産生によるものはIMP型が優位であるが、カルバペネマーゼを産生していないD2ポーリンの変異による耐性も多くみられる。MDRA、MDRPの分離率は、近年、増加傾向にはなく、アシネトバクター属菌、緑膿菌のうち、それぞれ0.5%、1%程度と、海外と比較し非常に低い検出率となっている。しかしながら、感染症を発症すると治療薬が非常に限られること、さらには環境への親和性が高く医療関連感染の原因菌となりやすい点から、十分な感染対策が求められる。

MRSAは最も重要な薬剤耐性菌のひとつで、医療関連感染で問題となることの多い耐性菌である。また近年は、市中感染型として知られ病原性の高いCA-MRSAの分離率が本邦においても上昇してきている。欧州、とくにオランダにおいては、家畜の間で広がっている家畜関連MRSA（LA-MRSA）が注目されている。MRSA分離率の非常に低いオランダで蔓延し、特にST398クローンがブタからヒトへの拡散していることが報告されている。LA-MRSAは他のヨーロッパ諸国、米国、アジアなどでも報告されるようになっている。本邦からの報告はみられないが、今後の監視が重要と思われる。

本シンポジウムでは、上記耐性菌を中心に、ヒトでの現状について報告する。

#### シンポジウム 5

##### JAID/JSC and ESCMID Joint Symposium

#### 1. Carbapenemases in *Enterobacteriaceae* and their Worldwide Distribution

Department of Diagnostics and Public Health,  
University of Verona, Italy

Giuseppe Cornaglia

The prevalence of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae* that produce carbapenemases (CRE) is steadily increasing worldwide, approaching or even attaining the endemicity threshold in many countries.

Carbapenemases are a heterogeneous mixture of β-lactamases belonging to different molecular classes, namely class A (penicillinases), class B (metalloenzymes) and class D (oxacillinases).

Class A, clavulanic-inhibited carbapenemases are

either chromosomally encoded or plasmid encoded. KPC-type enzymes are widely represented throughout the world.

The Class B IMP-type metallo- $\beta$ -lactamases (MBLs) were detected in early 1990s from a clinical isolate of *Serratia marcescens* in Japan and were found to be responsible for carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates. Japan was thought to be the only country in which these enzymes existed until the late 1990, when VIM-1 was discovered in Verona, Italy.

The first Class-D carbapenemases, OXA-23 to 27 and OXA-40, were identified from *Acinetobacter baumannii* isolates from different parts of the world. Most of them hydrolyzed carbapenems weakly, and did not hydrolyze extended-spectrum cephalosporins and aztreonam. OXA-48, first identified in *Klebsiella pneumoniae* in Istanbul (Turkey) in 2001, is now extensively reported as a source of *K. pneumoniae* nosocomial outbreaks, and is well disseminated in the Mediterranean area and in Western European countries (cross-border dissemination).

Because most of these carbapenemases confer not resistance but only reduced susceptibility to carbapenems in *Enterobacteriaceae*, they may remain underestimated as a consequence of the lack of their detection.

Rapid and reliable CRE detection is crucial for effective patient management, as well as for infection prevention and for control and surveillance purposes.

## 2. Strategies for the treatment of multidrug-resistant Gram negatives

Hospital Universitario Virgen Macarena/University of Sevilla/Biomedicine Institute of Sevilla, Spain

Jesús Rodríguez-Baño

Treatment of multidrug-resistant Gram negatives (MDR-GN) is challenging due to scarcity in available options and limited evidence. The most important microorganisms to consider are the *Enterobacteriaceae* producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), AmpC or carbapenemases, MDR *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. For empirical therapy, individual risk factors for MDR-GN, local epidemiology, results of previous clinical and screening cultures, and infection severity are to be considered. This is important to avoid the overuse of broad spectrum drugs. For targeted therapy, decisions must be frequently individualised considering the source and severity of the infection, the patient's conditions, the susceptibility and mechanisms of resistance of the specific microorganism causing the infection. Carbapenems are considered the drugs of choice for seri-

ous infections caused by ESBL-producers, but other options may be considered for some patients, particularly aminoglycosides or fosfomycin (for urinary tract infections), beta-lactam/beta-lactam inhibitor combinations, cephamycins and temocillin where available. For carbapenemase-producers, combination therapy is probably needed for high-risk patients, including two active drugs (frequently colistin or polymyxin B, tigecycline, aminoglycoside, fosfomycin); newer drugs such as ceftazidime-avibactam, active against isolates producing KPC or OXA-48 carbapenemases, has been associated with improved outcomes when compared to colistin in small, observational studies. For *P. aeruginosa*, ceftolozane-tazobactam is a new compound with enhanced antipseudomonal activity, active against some ceftazidime or carbapenem-resistant isolates (but not against those producing metallo-beta-lactamases). For *A. baumannii*, the most frequently active agents are the polymyxins, and the importance of combination therapy is controversial.

## シンポジウム 6

### CDI 診療ガイドライン

#### 1. CDI 診療のための微生物学的知識

長崎大学医歯薬学総合研究科病態解析・診断学

森永 芳智, 柳原 克紀

現代医療において、*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) はあらゆる領域で無視できない感染症となっている。本菌に関する微生物学的な基礎的知識は、CDI 診療に関する文献やガイドラインなどを読み解いて、実際の診断、治療、疫学解析、感染対策などに十分に役立てるうえで大切である。

芽胞形成性嫌気性菌のグラム陽性桿菌である *C. difficile* は、近年分類学において、近縁種ではないにもかかわらず嫌気性菌に混在して用いられている *Clostridium* という属名を再考する動きがあり、*Clostridioides difficile* となった。ペプトンをベースに、他の細菌の発育を阻害するサイクロセリンとセフォキシチン、炭素源としてフルクトースを含む CCFA 培地あるいは、炭素源をマンニトールに変えた CCMA 培地上に、嫌気的条件下では 2~3 日後にコロニーが形成される。古典的にはトキシシン A はエンテロトキシシン、トキシシン B はサイトトキシシンとして知られ、それぞれ下痢誘導性と細胞傷害性が特徴的とされていたが、両者の間にはアミノ酸レベルで約 63% の相同性があり、いずれもグルコシルトランスフェラーゼ活性を有する。CDI 発症に関わるのはトキシシン A+B+ とトキシシン A-B+ の株で、トキシシン A-B の株では臨床症状を伴わない。両トキシシンをコードする遺伝子は、関連する 3 つ遺伝子とともに、19.6kb の Pathogenicity locus (PaLoc) と呼ばれるトキシシン関連遺伝子群に集中する。トキシシン非産生株では、この PaLoc がノンコーディング配列に置き換わっているため病

原性を示さない。強毒株として知られるリボタイプ 027 株と 078 株では、両トキシンの発現を調節する *tcdC* 遺伝子に変異が起きているため、これらのトキシン産生量が増加している。バイナリートキシンという第 3 のトキシンを産生するものがあり、特に BI/NAP1/027 株で確認されており、*Cdt* locus (*CdtLoc*) と呼ばれる別の遺伝子群に存在し、病態への関わり方の詳細はまだ明らかではないが、本トキシンを産生する株による CDI は、重症化しやすく死亡率が高い。

学的・細菌学的な知見を得るために行われるゲノム構造を解析する手法では、遺伝子多様性や進化度を評価している。PCR リボタイプ、REA 法、パルスフィールド電気泳動法による分類名を合わせて例えば流行株である 027/BI/NAP1 株のように代表的菌株の呼称としても用いられている。トキシノタイプはトキシン遺伝子多型による分類で、PaLoc の遺伝子配列を、制限酵素処理と PCR 法を組み合わせた RFLP 法を基に区分化したものである。

微生物学としての抗菌薬、消毒・滅菌の知識もまた、治療、感染対策上の理解を深めるうえで重要となる。本シンポジウムでは、さらに世界的な疫学や、感染経路、病態などの情報も踏まえることで、ガイドラインの活用結び付き微生物学的情報を整理する。

## 2. CDI の定義とリスクファクター—重症・難治性・再発—

東邦大学医学部臨床研究支援センター/微生物・感染症学講座

吉澤 定子

*Clostridioides (Clostridium) difficile* 感染症 (CDI) は抗菌薬関連腸炎の原因としてその増加が注目されているが、近年では市中発症型の CDI も報告されている。2018 年に米国感染症学会 (IDSA) から発表された CDI のガイドラインでは、サーベイランス目的の定義として医療施設発症型 CDI (入院 3 日目以降の発症)、市中関連型 CDI (発症前 12 週間以内に入院歴がない)、市中発症医療施設関連型 CDI (退院後 28 日以内の発症) に分けることが推奨されており、少なくとも医療施設発症型 CDI についてはサーベイランスを行うことが推奨されている。一方、CDI の初発の定義は、1) 下痢 (24 時間以内に 3 回以上新たに発症した無形便)、巨大結腸症、重症イレウスのいずれかの発症がみられる、2) CDI 診断のための検査が陽性、もしくは下部消化管内視鏡検査や大腸組織の病理像で偽膜性腸炎を認める、の双方を満たすものとされる。CDI 発症のリスクファクターとしては、高齢、抗菌薬の使用歴、長期入院、抗がん剤による治療、プロトンポンプ阻害薬の使用などがある。再発の定義は、前述のガイドラインでは初回陽性結果から 2~8 週間の間に再度 CDI と診断されるものとされるが、米国消化器学会や欧州臨床微生物学会では、CDI 発症後 8 週間以内に CDI を再度発症したもの、と定義されている。再発には新しい菌株の感染による再感染と同じ菌株による再燃があるが、再感染と再燃では再燃の類

度が高いとされる。再発のリスクファクターとしては、前述の因子に加えて CDI の既往、原因となった菌株の種類、CDI 治療後の抗菌薬の投与などが挙げられる。近年では、宿主因子として炎症性腸疾患を有す患者では CDI の再発を含めた発症が多いことが報告されている。重症 CDI は、前述のガイドラインでは白血球数が 15,000 個/ $\mu$ L 以上もしくは血清 Cr1.5mg/dL 以上とされる。難治性 CDI に関しては明確な国際的なコンセンサスは得られていないが、各種ガイドラインでは初回再発と 2 回目以降の再発で治療法を分けていることから、初回治療以降 2 回以上の再発例を難治例と考えることができる。また、IDSA ガイドラインでは劇症型 CDI を血圧低下、ショック、イレウス、巨大結腸症を伴うもの、と記載しているが、現時点では重症・劇症を適切に判定する手法において確立されたものはなく、CDI の重症度評価に関する無作為化比較試験の結果が報告されるまでは、重症・劇症の判断については、専門家の判断に委ねることが示されている。重症 CDI のリスクファクターとしては、高齢、ショックバイタル、APACHEII スコア高値、低アルブミン血症、免疫抑制状態、基礎疾患、手術の既往、腎不全、キノロン薬の投与、リボタイプ 027 による感染等が挙げられる。各種 CDI ガイドラインにおける記載には多少の見解の相違がみられる中、発表当日は CDI の定義とリスクファクターに関する日本感染症学会及び日本化学療法学会ガイドラインの見解を紹介する予定である。

## 3. CDI の治療—メトロニダゾールとバンコマイシンを中心に—

慶應義塾大学薬学部薬効解析学講座

松元 一明

*Clostridium difficile* 感染症の治療の第一選択薬として、バンコマイシンとメトロニダゾールが使用されている。今回、ガイドラインの作成にあたり、両者の有効性および安全性の違いについて、メタアナリシスを行った。

PubMed および Cochrane Library に 2018 年 01 月 15 日までに掲載された論文を対象に、検索語を「*Clostridium difficile*」, 「vancomycin」, 「metronidazole」, 「*pseudomembranous enterocolitis*」, 「Antibiotic-associated colitis」として、論文を抽出した。PubMed から 1,969 報、Cochrane Library から 136 報が抽出され、重複した論文を削除し、1,043 報が対象となった。その中から人を対象としたランダム化比較試験 (RCT) を 5 報抽出し、メタアナリシスを行った (Intention to treat 解析)。なお、論文の確認はすべて 2 人が独立して行った。データ解析には Review Manager 5 を用いて、フォレストプロットを作成した。統計解析には Mantel-Haenszel 検定、解析モデルには Random effect model を用いて、リスク比、95% 信頼区間 (CI) を算出した。

臨床効果について、メトロニダゾールに対するバンコマイシンのリスク比は 1.08 で、95% CI は 0.99~1.17 であった。非重症例と重症例に分け、サブグループ解析を行った

ところ、非重症例では、リスク比が1.09、95%CIが1.00~1.19、重症例ではリスク比が1.19、95%CIが1.02~1.39であった。重症例では、バンコマイシンの方がメトロニダゾールに比べ、有意に臨床効果に優れていることが示された。投与量は、各RCTにより異なっており、一定の見解は得られなかった。副作用発現のリスク比は0.66で、95%CIは0.25~1.77であり、両者間に有意な差はなかった。再発率のリスク比は0.86で、95%CIは0.62~1.18であった。再発には様々なリスクファクターが報告されており、それらの影響を考慮する必要がある。

この結果に他の報告を加え、治療に関するガイドラインを作成した。初発例においては、非重症例ではメトロニダゾール、重症例ではバンコマイシンを推奨する。ただし、非重症例でも、メトロニダゾールに対するアレルギーや副作用により、メトロニダゾールが使用できない場合、妊婦や授乳婦の場合はバンコマイシンを推奨する。経口投与ができない重症患者では、バンコマイシンの経腸投与が推奨される。バンコマイシン単剤治療により効果がない重症患者では、バンコマイシンとメトロニダゾールの併用療法を考慮する。

初回の再発例では初発例と同様の治療が推奨される。2回目以降の再発例では、メトロニダゾールは蓄積による神経毒性が懸念されるため使用しない。バンコマイシンのTapering/Pulse療法は2回目またはそれ以降の再発時に有効な可能性がある。

#### 4. CDIの再発予防と院内感染対策

広島大学病院感染症科

大毛 宏喜

【再発予防策】CDI治療薬による再発率の違いは、VCMとMNZ間で差がないことが報告されている。これに対し、FidaxomicinはVCMと比較した2つのRCTの統合解析で有意に低い再発率が報告されている。またVCMの漸減や間欠投与による治療中止での再発予防も試みられている。Probioticsの再発予防効果については、抗菌薬治療開始直後(2日以内)に併用で開始すると良いことが報告されており、もし使用するのであればCDIに対する治療と同時に併用するのが良いと考えられる。

Fecal microbiota transplantationの再発予防効果は明らかであり、経口・経肛門のいずれの経路で投与しても有効性に差はないことが報告されている。ただし有効成分が何かはまだ明らかになっていない。また重篤な有害事象として、敗血症性ショックによる死亡、誤嚥に伴う窒息や肺炎併発に起因した死亡、下部消化管穿孔、ノロウイルス感染などの報告がある他、嘔吐・下痢・腹部不快感などの問題もあり、安全性の面で注意が必要と考える。

ワクチンはphase IIIまで実施して開発中止になった製剤もあり、いまだ目処は立っていない。これに対してCD toxinに対する抗体療法は有効性が報告されている。日本人のサブグループ解析でも、再発率はプラセボ群の46.2%に対して抗体薬は21.4%と半分以下であった。今後どの

ような症例に使用すると最も有効かが明らかになると期待される。

【院内感染対策】14万例を超える消化器外科術後の疫学調査の結果、CDI発症は死亡率の有意な上昇、在院日数の延長(12.4日)、約80万円の追加医療費などの影響を伴うことが明らかになっている。アウトブレイク事例の報告もあり、CDIの院内感染対策は重要である。

院内感染対策のポイントは、接触予防策、手指衛生、環境整備である。発症時は個室隔離が望ましい。個室隔離解除は判断が難しいものの、下痢症状の改善、腹部所見や炎症所見の軽快など臨床的に判断する。CD toxin, GDH, 培養検査などでの陰性確認は行わない。過去のアウトブレイク事例からは汚物処理、汚染物品の洗浄などとともに、手指衛生の遵守が重要である。また芽胞形成により病院環境に長期間生存し、空気中への散布による感染の可能性も指摘されている。このため環境整備では患者退室後の次亜塩素酸ナトリウムの使用が必要で、新規技術の有用性にも今後期待がかかる。

海外で問題となっている市中での伝播は、我が国で調査が行われていない。食事やペットを介した伝播が実際に起きているのかなど、疫学的な解析が求められている。

#### シンポジウム7

#### HPVワクチンは今 Judicious correspondence on vaccine and public health

##### 1. いま、HPVワクチンを再考する

昭和大学医学部産婦人科

松本 光司

我が国で接種可能なHPVワクチンにはサーバリックスとガーダシルの2種類がある。前者はHPV16/18に対する2価ワクチンで、後者はHPV16/18に尖圭コンジローマの原因となるHPV6/11を加えた4価ワクチンである。海外臨床試験ではHPV16/18による前癌病変発生の予防効果は100%に近い。豪州などではすでに実際のワクチン接種による十分な効果が報告されている。海外では安全なワクチンとされ、頸がん予防戦略の大きな柱となっている。さらに、海外ではすでに次世代ワクチン(9価ワクチン)が承認されていて、従来のワクチンではカバーしていないHPV31/33/45/52/58陽性CIN2+についてもその95%以上を予防することができる。一方、我が国では思春期女性を対象にHPVワクチンの公費助成事業が2010年11月から開始された。その後、2013年4月から定期予防接種となったが、その矢先にワクチン接種後に接種部位以外の広範な疼痛や運動障害を生じた症例が報告され、厚生労働省は2013年6月以降HPVワクチンの積極的接種勧奨を中止にしたままである。このため70%前後の高いワクチン接種率の世代(1994~1999年生まれ、以下「ワクチン世代」とそれ以降のワクチン接種率がほぼ0%の世代(2000年生まれ以降)を生じることになった。しかしながら、接種勧奨中止の後に行われた検証においてワクチン接種と広範な疼痛/運動障害の因果関係を証明する科学的データは

ない。接種勧奨中止後に行われた厚生労働省の副反応調査データを解析すると、問題となっているワクチン接種後の広範な疼痛や運動障害の頻度（10万回接種あたり0.5~0.9件）は推定される疾患の自然発症率（10万人あたり年間15~16人）と比較しても問題とならないほど低く、自然発症からの紛れ込みの可能性がある。これを裏付けるように、接種勧奨中止後ワクチンがほとんど接種されなくなった後でも、問題となっている広範な疼痛や運動障害は同じように生じているという厚労省研究班の全国調査の結果も報告されている。また一方、我が国で公費助成によって行われたワクチン接種はわずか2年半であったが、ワクチン世代が20歳を過ぎてがん検診を受診するようになった近年、その効果が報告され始めている。このような状況であるにも関わらず、接種勧奨再開には至っていない。子宮頸がんを根絶しようとする世界の流れから日本は完全に残り残されたままであるが、このままでよいのか…今こそ再考すべき時であろう。

## 2. ワクチンのベネフィットとリスクをどう伝えるか？

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

齋藤 昭彦

予防接種の際に考えなくてはいけないことは、ワクチンのベネフィットとリスクのバランスを考えることである。ワクチンのベネフィットは、ワクチン接種によって、ワクチンで予防できる病気に罹患しない、あるいは軽症で経過する個人免疫と、その病気が減少することで獲得することができる集団免疫があげられる。人類は、ワクチンのベネフィットを受けながら、幾つかの感染症を克服し、繁栄を遂げてきた。一方で、ワクチンのリスクは、ワクチン接種と関係のある副反応があげられるが、ワクチン接種後に起こる因果関係を問わない有害事象も、そのリスクとして取り上げられることがある。2つの明確な区別は難しいが、接種から事象が発生するまでの時間経過や、出現する症状や徴候に類似性が見られるかどうかは、その因果関係を知る上で、非常に重要な因子である。ワクチンのベネフィットは疾患がなくなるので見えなくなる。一方で、ワクチンのリスクである副反応は、それを訴える患者がいるのでよく見える。有害事象も同様である。我々医療関係者は、その見えなくなったワクチンのベネフィットを常に認識しておく必要がある。同様に、見える副反応と有害事象に関しては、その2つを常に分けて考える努力が必要であり、また、これらの基本的な知識を一般の方に分かりやすく伝えることも必要である。これらの観点から、ヒトパピローマウイルスワクチンをめぐる一連の問題は、このワクチンのベネフィットとリスクを考える上で、非常に重要なメッセージを含んでいる。この講演では、ワクチンのベネフィットとリスクをどのようにしたら有効に、かつ効率よく伝えることができるかについて、皆で考えたい。

## 3. HPV ワクチンと接種後症状との関連—名古屋 HPVV 研究—

名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野

鈴木 貞夫

【はじめに】まず疫学について簡単に説明する。疫学は「人間社会における疾患などの事象の分布や関連要因についての学問体系」と説明されるが、分布に関するものは記述疫学、関連要因に関するものは分析疫学と言われ、両者の研究としての枠組の性格は異なる。たとえば、ワクチン接種者の追跡調査による有害作用の発生や、症状のある受診者のワクチン接種状況などを調べる調査は記述疫学であり、因果関係の分析はできない。今回の名古屋市での研究は、分析疫学ができるもので、ワクチン接種をしたもの・しないもの、症状のあるもの・ないもの、すべてから情報を得ている。この分析疫学のゴールは関連で、リスクという考え方が根底にある。研究結果を受け、因果関係に考察をめぐらすのが分析疫学の道筋である。

日本と名古屋における子宮頸がんワクチンと研究開始の経緯は以下のとおりである。

2010年 名古屋市でHPV ワクチン無料接種開始。

2013年4月 予防接種法に基づく定期接種としての接種開始。

2013年6月 厚生労働省、接種後症状の報告を受け積極的な接種勧奨を中止。

2015年1月 全国子宮頸がんワクチン被害者連絡会愛知支部より名古屋市に調査要望書。

2015年9月 名古屋市 HPV ワクチン調査開始。

【対象と方法】研究対象は1994年4月2日~2001年4月1日生まれの名古屋市在住の女性71,177人で、無記名アンケートを郵送し、24の症状の有無、症状による医療機関受診、現在の症状、症状の生活への影響を質問した。これは医師の診断なしの自覚的な症状についての質問で、被害者連絡会愛知支部の要望に基づいて作成された。生まれ年度、HPV ワクチン接種歴（回数、時期、種類）などについても質問した。

主解析は、HPV ワクチン接種と24症状の有無についてのロジスティック解析で年齢を調整したオッズ比を求めた。症状による医療機関受診、現在の症状、生活への影響、重複症状についても同解析を行った。接種年度ごとの解析、早期の症状出現を削除した解析などのサブグループ解析も実施した。

【結果】郵送により回収率は43.4%で、回答の不備を除いた29,846人が解析対象となった。24症状の有無の年齢調整の解析では、ワクチン接種群で有意に高いオッズ比を認めるものはひとつもなかった。一方、受診については「月経量の異常」、「月経不順」、「ひどく頭が痛い」の3項目のみでそれぞれ1.43、1.29、1.19と有意に高いオッズ比が観察された。現在の症状については「月経量の異常」のみで有意に高いオッズ比1.41が認められた。ワクチン接種者のこれらの症状による学校生活や就職・進学への影響、症状の集積傾向はいずれも認められなかった。症状の集積傾向については、ワクチン接種群で24の症状うち該当する症状数が2つ以上のオッズ比が0.83、3つ以上では0.81、5

つ以上は0.79, 10を超える場合は0.76と、むしろ低下傾向にあった。サーバリックスとガーダシルで目立った違いは観察されなかった。

接種年ごと症状の有無についての解析では、接種年が遅いほどオッズ比が高い傾向があり、最後の2012, 2013年の接種は有意に高いオッズ比を認める症状も1つずつあったが、同じ症状ではなかった。接種該当年以前の症状を除外した解析では、症状の有無と現在の症状についてはほとんど全体解析と違いがなかったのに対し、医療機関受診については、24症状すべてで全体解析より高いオッズ比を認め、うち13症状は有意に高かった。最も高かったのが「簡単な漢字が思い出せない」の6.15, 2番目が「簡単な計算ができなくなった」の4.95であった。

【結論】主解析から、HPVワクチン接種群で24症状のうち有意に増加したものはひとつもなかった。副次的解析でいくつか有意なものも観察されたが、本質的な関連は否定的である。

#### 4. 中立な報道とは何か。ワクチンにおける報道のあり方

毎日新聞社医療福祉部

高野 聡

2013年6月に接種勧奨差し止めが決まった子宮頸がん予防のためのHPVワクチン。直前まで高い水準にあった接種率は急落し、2017年12月現在で4年半にわたる事実上の中止が続いている。接種再開の判断は一義的には厚生労働省の責任だ。だが同省幹部は判断の前提として、国民の理解を挙げる。国民の理解の進捗のカギを握るのがマスメディアだ。HPVワクチンの承認から現在に至るまで、マスメディアがどのようにHPVワクチンを巡る問題を扱ってきたか、さらにその背景にあるものについて考えたい。

【1】予防接種行政とマスメディアにとって、予防接種行政は重要な取材テーマだ。理由の一つは感染症に対する読者の関心の高さにある。インフルエンザや麻疹など、外界からやってきて病気を起こす病原体に人は警戒心を抱くため記事に対する関心は高い。もう一つの理由は、予防接種による副作用(副反応)の問題だ。副反応は薬剤につきもの。とはいえ、予防接種は健常者が受けるため、副反応に対しては過剰な反応が起こりやすい。マスメディアはそうした一般の感情の動きに寄り添った報道を重ねてきた。

【2】マスメディアの特性マスメディアは新しい事実を報じる。これに加えてマスメディアが自らに課している役割がある。一言で言えば「弱者の味方」だ。とりわけ新聞や出版といった伝統的メディアにその傾向が強い。その姿勢は一概に批判されるべきものではない。国や自治体などの行政機関や企業の論理に対して、市民運動をマスメディアが支援することで社会が発展してきた事実も一面ではあるからだ。「マスメディア=弱者の味方」の図式を医療、とりわけ予防接種行政に当てはめると、マスメディアは副反応被害を受けた人の代弁者となる。小さい確率であっても、被害を受けた人の意見をクローズアップする。マスメディ

アはそれを自らの役割と任じてきた。

【3】HPVワクチン問題に表れた典型的な経過 HPVワクチンが日本に登場してからの経過を追うと、上記のようなマスメディアの特性が典型的に表れている。海外で開発されたHPVワクチンが日本で承認された当時、「がんがワクチンで防げる」という期待と同時に高額な接種費用が話題になった。この両面においてHPVワクチンは注目を集めていた。当時のマスメディアは、費用を補助する自治体の動きを紹介し、多くの国民が安価に接種できる態勢を求めていることを報じた。2013年4月からの定期接種化が決まった際、定期接種化を批判した論調は見当たらない。一方、同年3月ごろから接種後の体調不良が発覚すると、不調を訴える女子高校生を取り上げる記事が増えた。これは、新たな事実への関心と弱者の味方という2つのマスメディアの特性が結びついたものだ。この流れは、その後、国と製薬会社への提訴に発展した。巨大な組織を訴える若い女性。これもまた弱者の味方の図式に結びつきやすい。

【4】現状の分析とマスメディアの役割議論が分かれる議論を記事化する場合、マスメディアは伝統的に賛否の両論を併記してきた。だがEBM重視の現在、HPVワクチンの有効性・安全性に対するエビデンスは蓄積されており、「賛成」と「反対」を同等に併記すること自体、妥当性に欠ける。EBMの考え方をマスメディアに浸透させることが重要だろう。一方、従来型のマスメディアに対し、現代はSNSの登場により誰でも情報発信が可能になった。この影響は無視できない。HPVワクチンの有効性・安全性に疑問を呈する医師の意見が、SNSを使ってさまざまに発信、引用され、一般の人に混乱をもたらしている。またSNSによって、自分と同じ意見しか聞こうとせず、反対意見を否定する傾向が強まっている。こうしたSNSによる世論の分断がHPVワクチン問題の解決を困難にしているように思われる。SNSおよび医師からの情報発信については、会場からの意見も求めたい。

#### シンポジウム 8

##### 多剤耐性グラム陰性桿菌の現状と対策

##### 1. わが国の現状

大阪市立大学大学院医学研究科細菌学<sup>1)</sup>, 同 感染症科学研究センター<sup>2)</sup>

金子 幸弘<sup>1)2)</sup>

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)は、未だ耐性菌の中では最多であるが、適切な感染制御の取り組みによって減少傾向にあり、抗MRSA薬にて治療可能なことが多い。一方、多剤耐性緑膿菌(MDRP)や多剤耐性アシネトバクター(MDRA)による集団感染事例やカルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)など、グラム陰性菌の耐性が2000年代頃より急速に増加し、新たな脅威となっている。2015年のグローバルアクションプランに引き続き、2016年にはわが国でも薬剤耐性菌アクションプランが提示された。隔離された地形もあり、現時点では他の先進諸国よりも耐性率が少ない傾向にあるが、人、動物、物

の移動を介した国内への侵入は避けられないと予想される。今後起こりうる状況に対応すべく、わが国での薬剤耐性菌の現状について整理したい。1) 基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌 ESBL は、突然変異に第三世代セファロスポリン系薬まで分解可能となったβ-ラクタマーゼで、主要な産生菌は腸内細菌科細菌である。CTX型、TEM型、SHV型などに分類され、現在はCTX-M型が主流である。ヨーロッパではESBL産生大腸菌が、十数年の間に急増した。2016年度 JANIS のデータによると、わが国でも、大腸菌および肺炎桿菌の第三世代セファロスポリン耐性が、それぞれ、16.7%と5.9%と比較的高く、さらに年々増加傾向にあることが示されている。2) カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) とカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌 (CPE) CRE と CPE とは分けて考える必要があり、欧米では、NDM型などのMBLやAmbler分類クラスAのKPCを産生するCPEが多いが、わが国で分離されるCREは、MBLなどのカルバペネマーゼを産生しないEnterobacterが最も多い。現時点では、CREは1%にも満たない低水準で推移しているが、特定の地域では10%を超える保菌率であることも報告されており、増加が懸念される。3) 緑膿菌およびアシネトバクター多剤耐性緑膿菌 (MDRP) や多剤耐性アシネトバクター (MDRA) は、わが国ではカルバペネム系、フルオロキノロン系、アミノグリコシド系の抗菌薬全てに耐性を示す株と定義されている。両者とも感染症法5類であり、前者が定点、後者が全数把握対象となっている。隣国の韓国では、カルバペネム耐性が50%を超えており、極めて高い耐性率である。わが国は、カルバペネム耐性緑膿菌が10%台で推移し、MDRPは1%前後で増加傾向は見られないが、集団発生も報告されているため十分な監視が必要である。MDRAは当初欧米で問題となっていたが、中国や韓国、東南アジア諸国でも流行が報告されている。MDRAの多くが、特定起源の菌株であることが知られており、European clone IIやST92とそれを含むCC92と呼ばれるクローンである。わが国でも、2つのアウトブレイク事例が報告されており、1つの報告では、CC92によることが確認されている。また、当院では、3つのカルバペネマーゼを有する*Acinetobacter baumannii*を分離しており、ST型はこれまでに報告のない型であり、わが国特有の耐性菌が潜伏している可能性を示唆するものである。

## 2. 海外における多剤耐性グラム陰性桿菌の現状

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学

八木 哲也

多剤耐性グラム陰性桿菌の疫学は、我が国と海外諸国ではかなり異なる面があり、正しい知識が必要である。本講演では、多剤耐性グラム陰性桿菌としてESBL産生菌、多剤耐性アシネトバクター (MDRA)、多剤耐性緑膿菌 (MDRP)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) を取り上げる。1) ESBL産生菌現在世界的に拡がっているのはCTX-M型のESBLであるが、この世界的蔓延には、

ST131という特定のクローンが関与している。米国では、尿路感染症から検出される大腸菌では、2010年から2014年にかけてESBL産生菌が7.8%から18.3%に増加しているが、肺炎から検出される大腸菌では、15.4%から22.7%でほぼ横ばいである。ヨーロッパでも、肺炎症例から検出される大腸菌では20%前後で推移しているが、*Klebsiella*属ではESBL産生菌が20~40%台でより高い割合になっている。国別にみると、ECDCからの侵襲性感染症の原因菌の耐性レポートを見ると、侵襲性感染症の原因菌として検出された中で、イタリア、ルーマニア、ブルガリアなどの国で検出率が高くなっている。アジア諸国では、国によって異なるが概して欧米諸国より検出率が高く、尿路感染症では、大腸菌でも*Klebsiella*属でも10%後半から60%台まで見られている。腹腔内感染症では*Klebsiella*属のESBL産生菌の比率がより高くなっている国もある。2) MDRA2004年から2009年に世界で収集された*Acinetobacter baumannii*株のMICの変化を見た報告では、第3、4世代セファロスポリン、カルバペネム、フルオロキノロン、アミノグリコシドのすべての薬剤でMICが上昇している。ヨーロッパでは、イタリア、ギリシャ、ポーランド、ルーマニア、ブルガリア、クロアチアなどでMDRAの検出率が高くなっている。アジアでも中国、台湾、韓国でMDRAの増加が報告されている。特に院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎の原因菌としては黄色ブドウ球菌、緑膿菌に次いで*Acinetobacter* spp.が多く、その約半分が超薬剤耐性であると報告されている。3) MDRP緑膿菌では、1997年から2007年の米国でのサーベイランスの結果では、カルバペネム、フルオロキノロン、アミノグリコシドへの耐性度は概ね横ばいである。多剤耐性菌の率も2000年と2009年を比較するとむしろ減少してきている。ヨーロッパ諸国では、3クラス以上の抗菌薬に耐性となる多剤耐性緑膿菌は、ルーマニア、スロバキア、ポーランド、ブルガリアなど検出率が高く、増加傾向にある。アジア諸国では、2003年から2010年の間では、第3、4世代セファロスポリン、カルバペネム、フルオロキノロン、アミノグリコシドのすべての主要薬剤で70%を超す耐性率となっており、増加傾向が見られたが、院内肺炎、人工呼吸器関連肺炎での調査では、緑膿菌の多剤耐性率、超多剤耐性率はそれぞれ42.8%及び4.9%である。4) CRECREが産生するカルバペネマーゼの疫学では、北米ではKPC型カルバペネマーゼが多く、ヨーロッパではKPC型、NDM型、OXA型が混在しており、一方で我が国では圧倒的にIMP型が多い。米国では検出される2013年のCDCレポートでは、*Klebsiella*属の11%がカルバペネム耐性と報告され、2016年のlong-term acute care hospitalの調査報告では、*Klebsiella pneumoniae*の約25%がカルバペネム耐性とされている。ヨーロッパでは、*K. pneumoniae*では、低率ながらもほぼすべての国で検出されており、高率な国としてはギリシャ(61.9%)、イタリア(33.5%)、ルーマニア(24.7%)、キプロス(12.9%)が挙げられる。大腸菌でのカルバペネ

ム耐性は概して低く、高くても1.9%（ルーマニア）程度である。アジアでは、CREの検出は *Klebsiella* 属約40%、大腸菌約22%、*Serratia* 属約20%、*Enterobacter* 属約13%を占める。検出率の高い国としては、インドネシアでは5%以上、中国、トルコ、パキスタン、フィリピン、ベトナムなどで1~5%の検出率である。近年コリスチン耐性が、中国を中心に広がってきており注意が必要である。

### 3. 薬剤耐性菌検査の現状と将来展望

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学<sup>1)</sup>、長崎大学病院検査部<sup>2)</sup>

賀来 敬仁<sup>1)2)</sup> 柳原 克紀<sup>1)2)</sup>

薬剤耐性菌は抗菌薬が開発・使用されるようになってからずっと問題となっている。ペニシリン産生菌やメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、多剤耐性緑膿菌（MDRP）はかなり前から問題となり、感染対策や抗菌薬適正使用の推進などさまざまな対策が取られてきている。それにも関わらず、近年でも基質特異性拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌やカルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌（CPE）など新たな薬剤耐性菌が出現している。しかも、それらの菌は院内だけでなく市中でも拡散されている。そのため、感染対策および抗菌薬適正使用推進のためにも早期に薬剤耐性菌を検出することが求められている。

薬剤耐性菌を検出するための検査として一般的に行われているのは、薬剤感受性検査である。薬剤感受性検査としては、微量液体希釈法やディスク拡散法、Etestなどが行われている。これらの検査は感染対策および抗菌薬適正使用推進のためには必須の検査である。現在、世界的に拡散・増加が懸念されているのはCPEであるが、感染症法の届出基準では薬剤感受性検査の結果を用いているため、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）を対象としている。CREにはCPEも含まれているが、カルバペネマーゼ産生以外の機序で薬剤感受性が低下している菌株も含まれている。そのため、カルバペネマーゼを産生しているかを確認する検査を実施する必要がある。その確認検査としては、modified Hodge test（MHT）、Carba NP法、SMA法、EDTA法、carbapenemu inactivation method（CIM）、modified CIM（mCIM）など種々の方法が開発され、検査の現場では用いられている。しかし、確認検査を行う前に、検体からの細菌の培養、培養されたコロニーからの純培養、そのコロニーを用いた薬剤感受性検査の実施が必要であり、結果が判明するまでに数日を要するという問題がある。さらに、CPEであっても薬剤感受性検査は感性と判定されてしまうステルス型CPEが報告されていて、薬剤感受性検査の結果のみから判断するとCPEを見逃してしまう可能性がある。

そのような欠点を補うものとして、遺伝子検査や日本でも普及しつつある質量分析（MALDI-TOF MS）を用いた薬剤耐性菌検査が検討されている。遺伝子検査については、これまでもカルバペネマーゼを含むβラクタマーゼを検出する検査を行っている施設もあった。ただ、高額な機器

が必要であることと、核酸の抽出・増幅・検出・解析の各過程で人手が必要であることから、ルーチン検査の一環として行うことは難しかった。しかし近年では、全自動遺伝子検査装置および専用試薬が開発され、ルーチン検査として行うことも可能となっている。また、全自動遺伝子検査では検体から直接薬剤耐性遺伝子を検出することも可能である。また、MALDI-TOF MSを用いた薬剤耐性菌の検出法も開発中であり、これまでの確認試験よりも早期に薬剤耐性菌を検出できる可能性がある。

本シンポジウムでは、微生物検査室で現在行われている薬剤耐性菌検査の現状と将来的に使用される可能性がある新たな検査について述べる。

### 4. 多剤耐性グラム陰性桿菌の感染対策

山形大学医学部附属病院検査部・感染制御部

森兼 啓太

グラム陰性桿菌の主要な伝播経路は接触感染であり、接触予防策がその伝播防止の主体となることは言うまでもない。

その一方、グラム陰性桿菌は一般に病原性が弱く、感染症を発症せず保菌状態となる患者も少なくない。そのため、明確に捉えられる感染症の多発として把握できないまま、保菌伝播が拡大し多くの保菌者がでて初めて集団発生として認知される事例も少なくない。さらに、菌種が多く、またプラスミドなどを介する耐性遺伝子の伝達機構を持つ菌も少なくないため、検査室でのサーベイランスの隙を突く形で様々な菌種の薬剤耐性菌が増加してはじめて集団発生に気づくこともある。

このため、感染症発症・保菌者として把握されている患者に対する接触予防策のみではコントロールが困難であり、保菌者がどこにいるかわからないという前提のもと、全ての患者に対する手指衛生を中心とした標準予防策が重要である。

多剤耐性グラム陰性桿菌は、尿や便、喀痰から分離されることが多い。従って、これらを取り扱う処置における標準予防策が対策として重要である。具体的には、処置の際に手袋やガウン・エプロンを着用し周囲の環境への拡散を防ぐこと、使用した器具・器材の適切な廃棄や運搬の際の周囲への汚染拡散防止、トイレや汚物処理室およびシンクの清潔保持などがカギとなる感染対策である。

本邦では、代表的な多剤耐性グラム陰性桿菌である多剤耐性緑膿菌（MDRP）の集団発生が、2000年代に多く報告された。これらに対する調査が浮き彫りにしたのは、その多くが尿に関連した器具・器材の介在やその運用に関する感染対策上の不備であった。さらに、熱傷患者における集団発生では、共通して使用するシャワーベッドの管理上の不備が指摘された。これらの経験が共有され、当該施設のみならず全国の病院で基本的な対策として取り入れられていった結果、2010年代に入り多剤耐性緑膿菌の集団発生は減少した。

その一方で増加しつつあるのが多剤耐性アシネトバク

ター (MDRA) である。MDRA は乾燥した環境に長く生存することを特徴としており、前述の対策のみでは制御が困難である。それらに加えて、高頻度接触面の頻回かつ有効な環境清掃が行われなければならない。2010年代に発生したMDRAの集団発生の多くが、徹底した環境清掃により終息に向かっていった。

しかし、その終息までには長い時間を要し、またMDRAの隔離解除基準についても明確でない(3回連続監視培養で陰性であっても、その後の患者の状態により再び陽性になる場合も少なくない)ため、当該施設では接触予防策やコホート管理のために多大な費用と労力を要している。さらに、環境清掃の主な手段である清拭は、清掃作業員の人手による作業であるため、その確実性に本質的な課題を抱えている。

近年、蒸気化過酸化水素や紫外線照射装置・銅表面コーティングなど、人手の欠点を補う環境清掃の方法が開発され実用されている。その評価は未だ定まっていないが、有望な手段であり、コストも考慮に入れた総合的な評価が待たれる。

#### 5. 薬剤耐性グラム陰性桿菌感染症に対する治療法

愛知医科大学病院感染症科<sup>1)</sup>、愛知医科大学病院感染制御部<sup>2)</sup>

山岸 由佳<sup>1)2)</sup>三嶋 廣繁<sup>1)2)</sup>

現在の日本の臨床現場で遭遇する可能性がある薬剤耐性グラム陰性桿菌としては、AmpC型β-ラクタマーゼ、基質拡張型β-ラクタマーゼ(ESBL)、多剤耐性緑膿菌(MDRP)、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)、多剤耐性アシネトバクター属(MDRA)などがあげられる。いずれの感染症治療においてもいかに適切な標的治療を早期に実践できるかが予後に影響するため薬剤感受性結果を適切なタイミングで把握し適切な治療薬と用法用量を選択することが不可欠である。また、それぞれの細菌が本来有している(染色体性に保有している)耐性機構に関する情報を得ておくことで、菌種のみが判明している段階での治療薬選択に生かすことが可能である。

AmpC型β-ラクタマーゼ産生菌は、腸内細菌科のグラム陰性桿菌で、染色体にclass Cのセファロsporin分解酵素AmpCの遺伝子を有する細菌が第1~第3世代セフェム系抗菌薬に曝露され続けるとAmpCを過剰産生するようになり、時に誘導耐性を示すことがあることが知られている。AmpC産生菌による感染症治療にはカルバペネム系薬、第4世代セファロsporin系薬、キノロン系薬、アミノ配糖体系薬などが選択される。いずれもβ-ラクタマーゼ産生量に依存して感受性が変化することに注意が必要であるが、CFPMに関してはMICが $\geq 4\mu\text{g/mL}$ では効果が期待できない。

ESBL産生グラム陰性菌感染症の治療薬にはいくつかの選択肢があげられる。カルバペネム系薬は重症例では第1選択薬となり、治療効果は最も優れている薬剤とされている。アミノ配糖体系薬は日本の分離株では、ISPやAMK、ABK

の感性率が高く、併用薬として優れる。β-ラクタマーゼ阻害薬配合薬については、CTXが主な流行タイプである日本においてはTAZと配合薬の効果が最も期待されるがTAZ/PIPCのMICが $\geq 4/16\mu\text{g/mL}$ の場合は積極的な選択は推奨されない。オキサセフェム系薬についてはカルバペネム系薬には劣るが非重症例で感性株であれば期待できる。FOMが尿路感染症において有効との報告があるが長期投与による耐性化のリスクに注意が必要である。CLやTGCの有効性に関する報告がある。

CREの治療の選択肢としてCL、TGC、FOM、各種アミノ配糖体系薬等があるが、既存の抗菌薬による併用療法も選択肢の一つである。CLは耐性化のリスクを鑑み必ず併用で使用されることから、ブレイクポイントチェッカーボード法等を利用しCLとの適切な併用薬の検討が必須である。米国CLSIの基準ではCLの腸内細菌科細菌に対するブレイクポイントが感性 $\leq 2\mu\text{g/mL}$ 、耐性 $\geq 4\mu\text{g/mL}$ と定められているが、対象菌種が*Enterobacter aerogenes*、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Raoultella ornithinolytica*に限られた基準となっており、それ以外の腸内細菌科細菌が検出された場合の結果の解釈は難しい。なお、CLは*Serratia*属や*Proteus*属などには無効である。また、日本で汎用されている自動細菌同定感受性装置では腸内細菌科細菌のカルバペネム系薬のMIC表記が $< 1\mu\text{g/mL}$ 、 $2\mu\text{g/mL}$ 、 $> 2\mu\text{g/mL}$ と表示されるため、カルバペネムのMICが $> 2\mu\text{g/mL}$ と表示された時点でカルバペネム系薬を治療に用いることが避けられてしまうが、 $4\mu\text{g/mL}$ 、 $8\mu\text{g/mL}$ 、 $> 8\mu\text{g/mL}$ まで詳細なMIC値が判明すると、より適切な治療が望める可能性がある。2016年11月に発表された4学会合同の提言は、CREよりむしろCPEを検査すべきとし、スクリーニングのカットオフ値をMEPMに対するMIC $\geq 0.25\mu\text{g/mL}$ が適切であるとしたことは今後のCRE診断において期待が大きい。

MDRP・MDRAの治療薬の一つにCLを中心とした併用療法があげられるが、CLはアシネトバクター属においてヘテロ耐性を示すポピュレーションの存在が報告されている。またTGCはMDRAに対しては効果が期待されるグリシルサイクリン系薬であるが*Pseudomonas*属には無効である。

本セッションでは各薬剤耐性グラム陰性菌に対する有効な抗菌薬療法について概要を述べる。

#### シンポジウム9

#### 外科領域感染症診療の最前線

#### 1. MRSAによる難治性SSIの治療戦略

神戸大学大学院医学研究科形成外科学

橋川 和信

【背景】手術合併症の一つであるSurgical Site Infection (SSI)は、これまでに様々な観点から考察され、発症率をゼロにするために多くの対策が講じられてきた。しかし実際には、軽度のものも含めると少なくない頻度で発症する。

一部の症例は重症化・難治化の経過を辿り、ときには致死的な状況にまで進行する。

SSIのなかでもMRSAによるもの(MRSA-SSI)は、外科的介入を必要とすることが多いのに、高侵襲な手術によっても治癒せず難治化することがあるため、最も望ましくない手術合併症の一つと考えられている。MRSA-SSIが難治化していく機序の詳細は不明であり、そもそもSSIの外科治療に対する妥当なガイドラインやエビデンスは存在しないため、その治療を標準化することは困難である。しかしSSIが重症化する症例とMRSA-SSIを発症する症例には特徴があるため、これらを理解したうえで、症例ごとに丁寧に病理・病態を検討し、抗菌薬の選択も含めた集学的な治療を行うことが重要になる。

**【重症SSI】** SSIの重症化に影響を及ぼす因子は、次のとおり全身要因と局所要因があると考えられる。全身要因：術期の全身状態、年齢、基礎疾患など。局所要因：感染組織の種類、局所の血行、血行のない組織の感染（人工物を含む）、放射線照射、原因微生物の種類など。

全身要因は主にSSIそのものまたは重症化の予防に関係し、局所要因は重症SSIの予防と治療に関係することが多い。実際に重症化するSSI症例の特徴をみていくと、深部臓器の感染、MRSA感染、血行がないものの露出、バイオフィルムの存在などが要因としてあげられ、これに全身・局所の環境が影響を及ぼしていると考えられる。これらのことから、重症SSIの治療戦略上重要なのは次のとおりである：深部臓器感染の制御、血行のないものとバイオフィルムの処理、強力な全身抗菌薬投与、集中的な全身治療。

**【MRSA-SSI】** MRSA-SSIの特徴をみていくと、次の場合に発症しやすいことがわかる。患者因子：全身・局所の免疫機能低下状態、最近の入院既往、熱傷や頭頸部・心大血管・腹部の手術後、MRSA感染の既往。環境因子：同じ病棟にMRSA感染患者、担当医に他のMRSA感染患者。

MRSAはSSI難治化の主要な原因となる一方で、SSIが難治化すればMRSA感染を生じやすい。また、臨床問題となるのは、根治しておかないと感染再燃の原因になりやすいことである。従って、MRSA-SSIを予防・治療する際の目標は、SSI/MRSA-SSIのいずれも難治化させないこと、MRSA-SSIが再燃しないよう根治することである。

**【MRSA-SSIの治療戦略】** 以上のことから、MRSA-SSIの治療上の要点は、

- ・適切な全身治療
- ・丁寧に局所観察による治癒阻害因子の把握
- ・感染した組織や人工物の速やかな外科的除去
- ・感染組織への移行性が良い抗菌薬の使用
- ・炎症消退までの治療継続

であると考えられる。

## 2. ウロセプシスの要因と治療

藤田保健衛生大学医学部腎泌尿器外科学講座

石川 清仁

現在、「重症感染症」という定義は存在しないため、「重症感染症=敗血症を伴う病態」と扱われることが多い。JAID/JSC感染症治療ガイドライン2015：尿路感染症・男性性器感染症では、「ウロセプシスとは、尿路あるいは男性性器の重症感染症により生じた敗血症」と定義されている。「敗血症」は2001年に「感染によるSIRS：Systemic Inflammatory Response Syndrome」と定義されたが、2016年2月に新たな「敗血症」の定義がJAMAに掲載され、「感染に対する宿主生体反応の調整不全で、生命を脅かす臓器障害が生ずる病態」と変更された。ウロセプシスで障害の対象となる臓器は、主に腎臓である。ウロセプシスに陥りやすい腎臓・後腹膜の重症尿路感染症として、腎盂腎炎、腎膿瘍・後腹膜膿瘍、膿腎症、気腫性腎盂腎炎、黄色肉芽腫性腎盂腎炎、感染性腎嚢胞があげられる。これらの病態の違いを述べて、その診断法を解説する。さらに、上部尿路感染症が重症化する因子について検討を加えた。その結果、当院に入院加療が必要となった179例の腎盂腎炎患者のうち、敗血症(旧定義)を合併した症例(ウロセプシス)は123名(123/179=68.7%)で、そのうち菌血症を合併した症例は57名(57/123=46.3%)、腎盂腎炎全体では62名(62/179=34.6%)であった。菌血症を合併した腎盂腎炎のリスク因子を多変量解析で検討したところ、SIRS合併、解熱に至るまでの日数、血小板数が独立した因子としてあがった。最後にウロセプシスの治療として、各種ガイドラインで推奨されている抗菌化学療法を紹介し、さらに外科的ドレナージや血液浄化・トキシソ吸着療法の有用性について解説する。ウロセプシスは致命率の高い疾患であり、早期診断と適正な治療法が転機のポイントとなる。敗血症の定義は変わったことで、重症尿路性器感染症は新しい局面を迎えることが予想される。臨床医としてこのことをしっかり認識することが大切である。

## 3. 感染性角結膜炎—現状と課題—

広島大学大学院医歯薬保健学研究科統合健康科学部門視覚病態学教室(眼科学)

戸田良太郎

角結膜上皮の発生は表皮外杯葉由来で、両者は常に外界と接している。組織構造に違いがあり、感染防御を担う上皮細胞間のタイトジャンクションの密度が異なり、角膜は密、結膜は疎である。また、血管や神経分布も異なる。角膜は無血管で知覚神経の三叉神経第1枝が密に分布する。結膜は血管が豊富だが神経分布は角膜と比較し疎である。したがって、感染が生じた際は、結膜は充血し、角膜は痛みとして危険信号を発する。角膜感染症が視機能に及ぼす影響は、角膜混濁による光の散乱と角膜形状異常である。角膜周辺部に瘢痕収縮が生じた場合は局所的な扁平化により角膜に非対称な変形が生じる。この非対称な角膜の歪みを不正乱視と言い、眼鏡では視機能矯正できずハードコンタクトレンズ(CL)や角膜移植の適応となる。そのため、角膜炎の治療は視機能に及ぼす影響を最小限になることを

目指して、初期治療から全力で取り組む。本講演では、結膜炎はウイルス性結膜炎の代表であるアデノウイルスによる流行性角結膜炎、感染性角膜炎はCLによる角膜感染症を中心に現状と課題を自検例を含め紹介し、新たな治療法として光線力学療法 photodynamic therapy (PDT) の可能性について報告する。まずアデノウイルスによる流行性角結膜炎、通称「はやり目」である。感染症法の五類感染症に指定され、医療従事者を介した院内感染や学童を含め公衆衛生学的にも重要である。アデノウイルスは、遺伝子型が変異することで流行が繰り返し生じる。2015年には、変異型である54型の大規模な流行があった。広島大学病院における職員発症のアデノウイルス遺伝子型は2015年以降、54型5例、64型2例で、併発症である多発性角膜上皮下浸潤が大多数(83%)の症例に生じていた。問題は、変異型は重症例が多く、治癒期間に症例間で差があることである。感染性角膜炎は、発症原因として、若年者を中心にCLによる角膜感染症が増加している。原因菌は多彩だが、緑膿菌やアカントアメーバなど水回りに関連する菌が多い。発症経路はCL本体、CLケースや保存液の汚染による感染、不適切なCL使用を背景に発症し、啓発活動を行っているが新規発症が後を絶たない。角膜炎は場合によっては、視機能に大きく影響を及ぼすため、早期診断、早期からの治療開始が重要となる。その第一歩は塗抹検鏡である。塗抹検鏡は、起炎菌特定だけでなく、病巣に集簇する血球成分から感染性か非感染性かの鑑別にも有用で、簡便かつ迅速に多くの情報が得られる。当科での過去4年間の角膜感染症における病巣擦過物の塗抹検鏡陽性率は69%、そのうち培養結果との一致率は48%で、塗抹検鏡結果を重要視して治療を行っている。感染性角膜炎に対する当科の治療方針は、まず塗抹検鏡の結果をもとに治療を開始し、治療抵抗性を示した場合には培養結果に基づいて治療を変更し、全例が治癒している。最後に、感染症治療を行う最大の問題は、薬剤耐性である。そこで、薬剤感受性に無関係で、菌種を選ばず抗微生物効果を有するPDT研究の現状を報告する。

#### 4. 耳鼻咽喉科領域における感染症治療

和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

河野 正充

急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎に代表される耳鼻咽喉科感染症は、1990年代より起炎菌の薬剤耐性化、罹患年齢の若年化が進行し、従来の抗菌薬治療が奏効しない症例の増加が問題とされる。抗菌薬の適正使用の推進や肺炎球菌ワクチンの臨床導入に伴い、おもな薬剤耐性菌はペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) からβラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) に変化してきている。耳鼻咽喉科感染症における難治化や遷延化は現在においても臨床上の大きな課題と考える。とりわけ、急性中耳炎は言語獲得期に好発する感覚器感染症であり、難治化させない治療戦略が重要となる。急性中耳炎の難治化にお

ける宿主側の因子としては、小児の低免疫能が指摘されており、免疫賦活法として7価蛋白結合型肺炎球菌ワクチン (PCV7: プレベナー) が、2010年に本邦における臨床使用が認可され、2011年から公費補助が開始されたことで急速に接種率が大きく向上した。さらに2013年からはワクチンに含まれる血清型を増やした13価蛋白結合型肺炎球菌ワクチン (PCV13: プレベナー13) が認可され臨床使用されている。蛋白結合型肺炎球菌ワクチンは、ワクチン血清型肺炎球菌による急性中耳炎に対しては50~60%を減少させ、鼓膜換気チューブ挿入術の減少など反復性中耳炎、遷延性中耳炎に対して予防効果を認めている。一方で、蛋白結合型肺炎球菌ワクチンは、急性中耳炎発症リスクの低い一般的な健常小児に対しては予防効果を示すが、急性中耳炎発症リスクの高い低年齢児や急性中耳炎の既往のある小児に対する予防効果は健康児に比べて低いとされる。細菌側の因子として、1) 肺炎球菌ワクチンに含まれない血清型株の増加 (血清型置換)、および莢膜を持たない肺炎球菌 (無莢膜型肺炎球菌) の増加、2) インフルエンザ菌の台頭によるBLNARを中心とした薬剤耐性インフルエンザ菌による急性中耳炎の増加、3) 肺炎球菌とインフルエンザ菌の混合感染が中耳炎難治化をきたしていることが指摘されている。さらに我々の検討では、肺炎球菌とインフルエンザ菌は、共感染することによりバイオフィルムの形成を増加させることや、細胞内侵入をすることでβラクタム系抗菌薬による殺菌から逃れ遷延感染を引き起こすこと、βラクタム系抗菌薬によりインフルエンザ菌のバイオフィルム形成が増強されることなどが解明されてきている。これらのことからPCVが世界的に普及した現代の急性中耳炎は、従来までの薬剤耐性化という問題のみではなく、細菌の産生するバイオフィルム形成と細胞内侵入といった感染機序とワクチンによって十分な免疫誘導が起こらない宿主側の因子が複雑に関与し、軽症例と難治例の2極化を呈していくと考えられる。本シンポジウムでは、ポストワクチン時代に変貌する耳鼻咽喉科感染症の難治化機序の解明と治療、さらに起炎菌の鼻咽腔保菌抑制の観点から宿主間伝播予防による感染症予防の可能性について我々の知見を基に述べたい。

#### 5. 心臓血管外科領域術後インプラント感染治療

川崎医科大学心臓血管外科

柚木 靖弘, 桑田 憲明, 山根 尚貴  
田淵 篤, 渡部 芳子, 本田 威  
山澤 隆彦, 古川 博史<sup>1)</sup> 種本 和雄

心臓血管外科手術の多くは清潔手術であり、SSIの発生は極めて稀なはずである。しかし、現実的には糖尿病をはじめとした多くの合併症を有する高齢の症例に対して人工弁や人工血管などの人工物を挿入したり、出血量の多い長時間の手術を施行したりすることが多く、SSIは残念ながら少なからず発生する。いったん臓器・体腔に及ぶSSIが発症すると、その予後は非常に悪いということも大きな問題である。そのため予防的抗菌薬の適正使用をはじめとし

て様々な感染予防対策を bundle として実施している。日本環境感染学会 JHAIS 委員会手術部位感染サーベイランス部門の報告によると、心臓手術は 2.4%、冠状動脈バイパスグラフトは下肢静脈グラフト最終を伴う場合は 6.0%、伴わない場合は 2.1%、血管手術は、2.2%と低率ながら SSI は生じている。この SSI を予防・監視し、そして不幸にも生じてしまった SSI をいかに治療していくかは外科医に課せられた非常に大きな責務の一つである。・胸骨骨髓炎・縦隔炎は人工血管感染を伴うこともあり、重大な SSI である。難治性であり、致命的になることも多い。発熱の他、胸骨の離開・動揺所見が認められ、血液検査上炎症反応の上昇が見られる。CT 検査で胸骨の離開・破壊像の他、縦隔内に炎症・膿瘍腔の存在が認められれば確定診断される。治療は、組織移行性の高い抗菌薬を全身投与するとともに、創を十分に開放・ドレナージ・洗浄し、創の浄化をはかるのが原則である。感染がコントロールされたら早々にデブリードマンを行い、死腔をなくし治癒を促進するため大網充填や筋肉充填などを行う。・人工血管感染の予後は不良である。特に吻合部の感染はしばしば大出血をきたし、死に至ることもある重篤な合併症であり、その死亡率は 25~75% と報告されている。人工血管感染に対する基本的戦略は、感染人工血管の切除と非解剖学的経路による血行再建術である。まず、感染した人工血管を完全に除去し、周囲の感染組織を広範囲にデブリードマンし、創傷治療に適した組織環境を整えることが大切である。同時に血行再建術を必要とすることが多いが、この際自家組織を用いるという選択肢もあるが現実的には限定的である。一般的には再度人工血管を使用せざるを得ないことが多く、その際には感染巣を避けた非解剖学的経路を選択する他、リファンピシン浸漬人工血管を用いることも考慮に入れる必要がある。上行・弓部大動脈での人工血管感染では非解剖学的経路での再建は不可能である。その際には徹底的な感染組織のデブリードマン・局所洗浄とともに、大網充填や筋肉充填を行う必要がある。なお、感染組織のデブリードマン・局所洗浄に滅菌菌ブラシやパルス洗浄器の使用も有効である。・人工弁感染・人工リング感染。術後急性期に SSI として人工弁感染や人工リング感染がおこることは稀である。これらの感染が起こるのは多くは慢性期の感染性心内膜炎によるものである。治療としては再弁置換しか方法はない。同じ場所に人工材料である人工弁を入れなければならないため、起炎菌の同定と感受性の検索がなされた上で、効果のある抗生物質を使った状態で手術が行われることが望ましい。術式としては、人工材料とともに周囲の感染組織を可及的に切除し、頻回の洗浄の後に新しい人工弁の植え込みを行う。時には感受性のある抗生物質を局所使用して、新しい人工弁への感染の波及を予防することもある。心臓血管外科領域において SSI の発生率は低いものの、重篤化する危険性ははらむ重大な合併症である。発生を予防することが最も大切であるが、いったん生じてしまった場合には集学的治療で臨む必要がある。

## シンポジウム 10

### 移植領域の感染症 (Transplant infectious disease)

#### 1. 造血幹細胞領域の真菌感染症管理—自施設での経験、臨床研究をふまえて—

自治医科大学附属さいたま医療センター血液科

木村 俊一

当科では 2007 年以降、年間自家・同種を合わせて 50~70 例程度の造血幹細胞移植を実施している。同種移植後の深在性真菌症の内訳は侵襲性アスペルギルス症 (IA) が最も多く (移植後 1 年間の累積発症率が約 10% 程度)、それに侵襲性カンジダ症 (IC) が続く。近年、ムーコル、フサリウムなどの新興真菌感染症も数例経験している。真菌感染症対策を考える上で、自施設での真菌症の発症頻度などのローカルファクターを考慮することは重要であるが、当科ではカンジダをしっかり予防し、アスペルギルスに対しては早期発見・早期治療することを基本的な考え方としている。

当科では、同種移植時の抗真菌薬の一次予防としてフルコナゾールを用いている。IA の既往のある症例では抗糸状菌薬の予防投与が一般には原則とされているが (二次予防)、十分な期間抗真菌治療を行い、移植前に画像で完全な消失が得られている場合には、慎重な判断のもと、安全性の高いフルコナゾールを予防で用いる治療戦略を試みている [Akahoshi Y, et al. Infect Dis (Lond). 2017, 31 : 1]。また、移植前に画像で残存のみられる肺真菌症に対しては、適応を慎重に判断の上、外科的切除の併用を考慮する [原田尚憲 他, 第 37 回関東医真菌懇話会 2016 年 6 月]。

移植時には、真菌感染症のバイオマーカーとして  $\beta$ D グルカン (BDG)、アスペルギルスガラクトマンナン抗原 (GM) を週 1 回モニタリングしている。真菌感染症を疑う臨床症状、広域抗菌薬不応性の発熱性好中球減少症 (FN)、バイオマーカー陽性化などがみられた場合には、診察や胸部レントゲンで異常がない場合でも、積極的に CT 撮影を行い、IA の早期発見に努めている [Ugai T, et al. Eur J Radiol. 2015, 84 : 2663]。同種移植後は GM 偽陽性が多いことから、GM 陽性化だけで抗糸状菌薬を開始はせず、画像所見と合わせて判断することを原則としている [Kimura S, et al. J Infect. 2015, 70 : 520]。また、GVHD などに対するステロイド投与中は無熱でも血流感染症を起こしている頻度が高いため、PSL 換算 0.5mg/kg 以上のステロイド投与時には週 1 回の監視血液培養を実施しており、カンジダ血症を発見した症例も経験した [Kameda K, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016, 22 : 371]。

広域抗菌薬不応性の FN では、これまでの経験的治療における不要な抗真菌薬の使用を減らすために、バイオマーカーや画像検査で真菌感染症を疑う所見がみられた場合にのみ抗糸状菌薬を開始する早期抗真菌治療の治療戦略が近年広まっている。欧米では週 2 回以上の GM 測定やアスペルギルス PCR も含めた厳重なモニタリング下での早期抗真菌治療戦略が行われているが、日本では頻回の BDG、

GMの測定や、日常診療で真菌のPCRを用いることは現状では難しく、治療の遅れの懸念が生じる。そこで、好中球減少の深さと持続期間を面積で同時に評価できるD-indexを取り入れることが有用である可能性がある。造血幹細胞移植において、好中球減少開始から臨床経過のある時点までの累積のD-index (c-D-index) が5,500未満の場合には肺感染症の存在を高い確率で否定することができるため [Kimura S, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2010, 16 : 1355], c-D-index が5,500以上で経験的抗真菌治療を併用することで安全に早期抗真菌治療を実施できると考えられる。この治療戦略の有用性を検証するランダム化比較試験 (CEDMIC trial) が行われ、結果の解析中である。また、医療経済の観点では、日本の医療費をあてはめた医療経済分析の結果、多くの診療現場において早期治療は経験的治療と比べてメリットがある [Kimura SI, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015, 34 : 951].

このような内容を中心に、自施設での経験、臨床研究、現在の世界のトレンドと日本の状況もふまえて、造血幹細胞移植領域の真菌感染症管理をどのように最適化していくか、考えてみたい。

## 2. 造血幹細胞移植領域における呼吸器ウイルス感染症

国立がん研究センター東病院

瀬尾 幸子

造血幹細胞移植後のウイルス感染症は重要な移植後合併症であり、致死率も高い。一般に、移植後ウイルス感染症というときサイトメガロウイルスやHHV-6等のヘルペスウイルスが思い出されるが、呼吸器ウイルス感染症もよく認められるウイルス感染症である。RSウイルス、パラインフルエンザウイルス、インフルエンザウイルスはよく知られた呼吸器ウイルスであるが、ヒトメタニューモウイルス、新規のポリオーマウイルス (KIPyV, WUPyV)、コロナウイルス (SARS-CoV, MERS-CoV)、ライノウイルス (HRV-C) なども近年同定されてきており、移植後感染症としてのウイルス感染症の重要度はさらに増すものと考えられる。Fred Hutchinson Cancer Research Centerにて、造血幹細胞移植後の呼吸器ウイルス感染症の監視調査が行われた結果、移植後1年以内に約59%の患者が何らかの呼吸器ウイルスに感染していることが明らかとなり、その中でライノウイルスによる感染症が最も多かった。健常人において、ほとんどの場合呼吸器ウイルス感染症は上気道感染で終わるが、造血幹細胞移植後は高度免疫不全状態であるため、約15%の患者は下気道感染症へ進行する。また下気道感染症に進行した場合には、その致死率は40~60%であり、ライノウイルスからインフルエンザウイルスに至るまで、その致死率に差がないのも特徴である。従って、造血幹細胞移植患者においてはいわゆる“風邪”も侮れず、ウイルス感染症の予防が非常に重要であることが分かる。これまで呼吸器ウイルスによる下気道感染症の定義は定まっていなかったため、論文ごと結果の意味するところが異なっていた。私たちは下気道感染症を possi-

ble, probable, proven の3つに分類し、その予後解析を行った。Possibleは上気道におけるウイルスの同定と画像検査で肺炎像を認める症例、probableは下気道におけるウイルスの同定および下気道炎症状を有するも、画像検査で新規の肺炎像を認めない症例、provenは下気道におけるウイルスの同定と画像検査で肺炎像がある症例と定義した。その結果、probable/proven症例の生存率はpossible症例に比べて著しく悪く(約50%)、possible症例は上気道感染症と同等の生存率(約90%)であった。従って、possible症例はむしろ予後の観点からは下気道感染症に入れるべきではなく、正確な下気道感染症の診断のためには気管支鏡検査を行い、気管支肺泡洗浄液を用いた呼吸器ウイルスの検出が重要であることが明らかとなった。呼吸器ウイルス感染症に対する治療法は限られている。日本で使用できる薬剤はインフルエンザに対するノイラミニダーゼ阻害薬と、保険適応外のRSウイルスに対するリバビリンのみである。大量免疫グロブリン投与の効果は認められていない。米国では、RSウイルス、パラインフルエンザウイルス、ライノウイルスに対して複数の新規薬剤の臨床試験が進んでいるが、未だ日本ではその試験は行われていない。このように、造血幹細胞移植後の呼吸器ウイルス感染症は非常に重要な移植後合併症であるが、日本では診断、治療ともに進んでいないのが現状である。今後multiplex PCRによる診断基盤を確立し、その基盤に基づいた新規薬剤の導入が望まれる。

## 3. 小児固形臓器移植後の感染症

国立研究開発法人国立成育医療研究センター生体防御系内科部感染症科

庄司 健介

成育医療研究センターは小児では国内最大規模の臓器移植センターを有し、小児の肝移植はこれまでに480症例以上行われている。ここ数年は年間50~60例であり、小児肝移植については単施設としては世界第1位の症例数を誇る。小児の固形臓器移植後は、手術後早期には手術部位感染症や人工呼吸器関連肺炎、中心静脈カテーテル関連血流感染症などの病院連感染症が問題となる。また移植後は例外なく免疫抑制剤の服用が必要となるため、サイトメガロウイルス (CMV) 感染症やニューモシスチス肺炎などの日和見感染症が問題となる。また、小児特有の問題として、社会生活に復帰した後は保育園や幼稚園、小学校などでの集団生活による水痘やインフルエンザなどのウイルス性、流行性疾患への曝露や感染が問題となりやすい。しかしながら、肝移植はまだその歴史が浅く、特に小児に関する移植後感染症のデータは十分ではないのが現状である。当院では豊富な症例数を背景として、移植後感染症に関する様々な臨床研究を行ってきた。移植後早期の血流感染症のリスク因子に関する検討では、小児では多くの場合移植後血流感染症の感染巣が不明であり、また手術中の出血量がその後の血流感染症のリスク因子であることを明らかにした (Shoji K, et al, *Pediatr Infect Dis J.* 2015 ; 34 : 1063-

8). また、移植後6カ月以上経過して以降も血流感染症は起こることがあり、その場合のリスク因子は移植手術に要した時間が長いことと術後の胆管狭窄症であった (Furuichi M et al., *Pediatr Infect Dis J.* 2017 [Epub ahead of print]). 術後のCMV感染症に関して当院では、定期的にCMVアンチゲネミア検査を施行し、陽性になった場合に抗ウイルス薬で治療を迅速に開始する pre-emptive therapy (先制攻撃的治療) を行っており、良好な成績を得ている (Saitoh A et al., *Transplantation.* 2011; 92: 930-5). また、移植に至った原因別にCMVアンチゲネミア検査が陽性になる率を比較してみると、劇症肝不全は他の原因に比べて陽性となりやすいことが明らかとなった (Furuichi M et al., *Transplantation.* 2016; 100: 2404-2409). 予防接種に関しては、ワクチンで予防できる疾患 (VPD) から移植を受けた子どもたちを守るために積極的に取り組んでいる。移植後は一定期間予防接種を受けることが出来なくなるため、移植前に可能な限りワクチン接種を進めるようにしている。また移植後も、倫理委員会を通じた臨床研究として、一定の条件を満たした児に対する生ワクチンの接種を行っており、その安全性や有効性について検討している (Miyairi I, et al., *Vaccine.* 2016; 34: 1958-64, Funaki T et al., *Liver Transpl.* 2015; 21: 774-83). シンポジウム当日は、これらの研究成果を織り交ぜながら、小児の固形臓器移植後の感染症についての議論を深めたいと考えている。

#### 4. 同種造血幹細胞移植患者の細菌感染症一疫学の視点から治療戦略を考える一

虎の門病院臨床感染症科

木村 宗芳

同種造血幹細胞移植患者の細菌感染症に焦点をあてて報告する。この領域の感染症では主に欧米諸国のガイドラインに基づいた治療戦略が本邦においても広く受け入れられているようである。しかし、本邦や各施設での local factor を考慮してそれらの戦略の妥当性を吟味することも忘れてはならない。我々は、レボフロキサシン予防投与下の同種造血幹細胞移植患者に生じる発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia, 以下 FN) の疫学をまとめた。その結果、当院では初回 FN 時に約 15% (28/184) の患者において緑色連鎖球菌菌血症を生じていることが判明した。欧米諸国からの既報では FN 患者における緑色連鎖球菌菌血症は ARDS (acute respiratory distress syndrome) を伴うことも多く、しばしば致命的な転帰をとることが指摘されている。また、近年、FN における緑色連鎖球菌の抗緑膿菌  $\beta$  ラクタム薬耐性率が約 20% と高いことも報告されており、移植患者に対して早期にバンコマイシンなどの抗 MRSA 薬を積極的に導入することを主張する専門家もいる。しかし、当院での緑色連鎖球菌菌血症は移植患者の主要な死因にはなっておらず、ARDS を合併した症例も認められなかった。また原因となった緑色連鎖球菌のセフェピム、ピペラシリン・タゾバクタム、メロペネムの感率

はそれぞれ 95%, 100%, 100% と良好であった。このことから、当院では緑色連鎖球菌菌血症を標的とした早期の抗 MRSA 薬の導入の意義は低いことが予想された。その他、最新のデータでは当院の移植患者の MRSA 保菌率は 2.3% (8/341) と低く、初回 FN における MRSA 菌血症は 2 例 (0.56%) のみであった。また VRE の保菌件数および菌血症数は共に 0 であり、これらの耐性グラム陽性球菌による感染症は極めて稀であることがわかっている。この点は VRE 菌血症が問題となっている北米や南米の移植施設とは異なっている。このように自施設の疫学を整理することは、他国や他施設で有効性が示された治療戦略やガイドラインの内容が自施設においても妥当かを評価する際に有用である。

#### シンポジウム 11

##### 感染症治療薬の開発、新たな可能性を目指して

##### 1. 天然物創薬のルネサンス—その魅力と可能性—

公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所  
第 2 生物活性研究部

五十嵐雅之, 高橋 良昭

近年、薬剤耐性 (AMR) は世界の公衆衛生や世界経済に対する大きな驚異として捉えられるようになり、WHO は 2011 年の世界保健デーにおいてこの AMR 問題を取り上げて、“no action today means no cure tomorrow” なるメッセージを発信し、国際社会にワンヘルス・アプローチに基づく世界的な取り組みの必要性を訴えた。さらに 2016 年の G7 伊勢志摩サミットでは世界経済やテロ対策と並ぶ大きな課題に AMR が取り上げられ、各国が協調してこの問題に取り組むことが発表されている。これを受けて、我が国では 6 つの分野に関する目標が掲げられた “AMR アクションプラン” が策定され、AMR に対する研究開発・創薬分野もその一つに含まれている。しかしながら、抗微生物薬の創薬に関しては多くの企業がすでに研究開発から撤退しており、新規抗菌薬のパイプラインが枯渇してきているのが現状であり、この理由の一つに創薬ターゲットや新規骨格の探索が難しいことが挙げられる。近年の医薬品リード化合物の探索において、新規化合物の取得確率や単離・精製及び構造解析に要する時間的負担、誘導体合成の効率など、主に経済的観点から天然物に対する興味は失われていった。しかしながら、天然物は感染症、がん、高脂血症の治療や臓器移植等の医療に用いられる重要な医薬品として今なお貴重な位置を占めており、とりわけ感染症の領域では、これまで多くの上市薬剤の開発において天然物がリード化合物として関与していることからみても、今後も天然物が活躍出来る領域の一つであると考えられる。世界が AMR 問題に直面した今日、新規構造や新しい作用機序が期待される天然物の魅力と可能性が再認識されており、天然物創薬に寄せられる期待は増加している。

微生物化学研究所は、1957 年の梅澤濱夫博士による日本初の抗生物質カナマイシンの発見を契機に創設された研究所であり、爾来、天然物創薬を事業の柱として活動を展

開してきた。これまでに計14の薬剤；ベカナマイシン、ジベカシン、アルベカシン、ジョサマイシンなどの抗菌薬やブレオマイシンなどの抗がん薬、カスガマイシンやチルジピロシンなどの農・動物薬、スパジニンなどの免疫調節剤等、多岐に渡る薬剤を世に送り出しており、現在も創立時より収集してきた放線菌（4万5千株）およびその抽出物による微生物ライブラリー、並びに単離した天然化合物、天然物誘導体、合成化合物などの化合物ライブラリー（4万7千化合物）を保有し、これらのライブラリーを活用することで天然物創薬研究を推進している。

本講演では、微生物化学研究所で進められている天然物創薬の取り組みの例として、抗菌薬開発に向けた天然物スクリーニング並びにそれらの誘導化に関する研究、そして超多剤耐性結核薬 CPZEN-45 並びに超多剤耐性グラム陰性菌に有効な半合成抗生物質 TS3112 の開発研究について紹介する。

## 2. ケージド化合物を用いる光薬理学の感染症治療薬への展開の可能性

東邦大学理学部生物分子科学科

古田 寿昭

### 【はじめに】

光応答性分子の化学を活用すると生理活性分子のはたらしを高い時空間分解能で光制御することができる。これを薬剤に適用したのが光で薬理活性を制御する光薬理学（photopharmacology）である。注目する分子の機能を直接光制御できるので、光線力学療法（PDT）とは異なるメカニズムで、目的の分子だけをターゲットにする治療法への展開が期待できる。本講演では、化学の立場から光薬理学の可能性を探るために、ケージド化合物による ON/OFF 制御、および、フォトクロミックな分子による可逆的な ON/OFF 制御について、我々のグループの研究に加えて内外の研究の現状を紹介する。あわせて、感染症治療薬に適用する可能性について議論する。

### 【ケージド化合物を用いる生理活性の光制御】

ケージド化合物（caged compound）とは、生理活性分子の活性に欠かせない官能基を光分解性保護基で保護して、その活性を一時的にマスクした分子のことである。活性を檻（cage）に閉じ込めて鍵を掛けた化合物という意味でケージド化合物と呼ばれている。檻の鍵は光で開くので、光ではたらくスイッチを付けた分子ということになる。ケージド化合物を生きた細胞や組織あるいは生物個体にあらかじめ導入しておけば、光を当てた場所だけに瞬時に目的の分子（生理活性）が出現する。

国内外のグループの研究で、優れた性質を持つケージド化合物が開発されてきた。我々は、1光子および2光子励起の光感受性が他のどれよりも高い光分解性保護基として Bhc 基を開発して、2光子励起顕微鏡と組み合わせでモデル生物脳スライス上の神経伝達を疑似的に再現できること、および、モデル生物個体内の任意の遺伝子発現を活性化できることを明らかにした。また、運動する細胞に機械

的な摂動を与えることなく生理機能を制御する実験や、免疫担当細胞内の局所のシグナル伝達を選択的に活性化する実験が可能であることも示してきた。

脳・神経科学分野では、チャネルロドプシンに代表される光遺伝学的手法が、個体行動の光制御に大きなブレークスルーをもたらした。一方、生物個体での利用を視野に入れると、ケージド化合物のように、遺伝子でコードされていない有機化合物には、目的の組織や細胞だけで機能発現させることが困難という本質的な欠点がある。そこで、ケージド化合物の利点を維持したままで光感受性タンパク質の使いやすさを実現するために、特定の酵素を発現する細胞内だけで光活性化できる“Lock-and-Key”型のケージド化合物、および、標的細胞に選択的に到達する“DDS”型のケージド化合物を新たに開発した。各種低分子量シグナル分子、阻害剤、活性化剤等のケージド化合物合成に利用した例を紹介する。

### 【フォトクロミックな分子による可逆制御】

光化学分野ではアゾベンゼン等のフォトクロミズムを示す分子が古くから知られていた。フォトクロミズム（photochromism）とは、照射によって分子構造が変化し、それに伴って色が変わる現象のことをいう。たとえばアゾベンゼンの窒素—窒素間2重結合は、短波長照射でトランスからシスへ、長波長照射でシスからトランスに異性化して立体構造の変化を誘発する。これを利用すると、波長の異なる2色の光で ON/OFF できる可逆的なスイッチ付き分子を合成できる。国外のグループから報告された、アゾベンゼンスイッチで視覚の神経伝達の再現を狙った研究、および、細胞内シグナル伝達を制御する研究を紹介する。

### 【感染症治療薬への展開の可能性】

最後に、ケージド化合物やフォトクロミックな分子を用いる光薬理学的手法の“scope & limitations”を整理する。現状でも可能なこと、新たに技術開発が必要なこと、そのために解決すべき問題等を明らかにして、感染症治療への展開の可能性を議論する。

## 3. ファージセラピーの可能性と解決すべき問題

東京工業大学生命理工学院

丹治 保典, 宮永 一彦

はじめに Frederic Twort は1915年、バクテリアを溶かしてしまうウイルス（バクテリオファージ）を偶然発見した。その後多くの科学者がファージを抗菌剤として用いようと試みた。いわゆるファージセラピー（Phage therapy）の始まりである。しかし Alexander Fleming がペニシリンを発見（1929年）してから、その座は完全に抗生物質に奪われてしまった。多剤耐性菌の出現に代表される抗生物質の問題点がクローズアップされた昨今、再びファージセラピーが注目されている。講演では大腸菌 O157:H7 と黄色ブドウ球菌を例に、ファージセラピーの可能性と解決すべき問題点を紹介する。1. 下水流入水はファージの宝庫日本人は1日平均約300Lの水道水を使用する。使用し

た水道水のほとんどが下水として処理場へ流入する。もちろん下水にはヒト糞便が含まれる。排泄する糞便の量が約200 (mL/人・日) なら下水はヒト糞便の希釈液 (1/1500) と捉えることができ、ファージを含むウイルス、病原細菌、薬剤耐性菌などの宝庫でもある。都市下水処理場に流入する生下水を1年間に渡り採取し、病原性大腸菌 O157:H7 に関連する遺伝子を Multiplex PCR 法を用い検出しところすべての試料から O157 関連遺伝子が複数検出された。健康なヒト腸内細菌叢における O157 の存在は希ではないことを示唆する。宿主が存在すればファージも存在する。O157 ファージの検出を行ったところ、流入水には透明なプラークを形成するファージが数百 PFU (Plaque Forming Unit)/mL 存在した。O157 ファージに限らず、多くのヒト病原菌に感染性を示すファージを下水流入水から入手できる。2. ファージによる大腸菌 O157:H7 の制御ある健康体の豚糞から約4千万 PFU/g もの溶菌性ファージが検出され、そのファージを PP01 と名付けた。PP01 は由来の異なる5種類の O157 には感染することができたが、他の表面抗原を持つ大腸菌や他の類縁細菌には感染しなかった。PP01 は O157 の外膜タンパク質 C (Omp-C) を目印 (レセプター) に感染する。O157 に PP01 を添加すると濁度の減少を伴う溶菌が観察された。しかし、培養を続けると、宿主がファージに対し耐性化した。耐性菌の出現はファージセラピーを実現するうえで最大の課題である。宿主のファージ耐性化を回避する手段としてファージカクテル (複数種のファージ混合液) の使用がある。レセプターを異にするファージを混合することが「うまいカクテル」を作るコツである。3. ファージによる黄色ブドウ球菌の制御家畜感染症の治療/予防、および成長促進を目的とした飼料添加物として年間約1,000 トンもの抗生物質が日本において使用されており、その量はヒト用の約2倍に相当する。家畜感染症の多くは人畜共通であり、家畜で生じた薬剤耐性菌は農業従事者、食肉を介しヒトに感染する可能性がある。牛乳房炎は乳頭から細菌が感染し生じ、酪農家にとってもっとも経済的損失の大きな牛の疾病である。牛乳房炎のファージセラピーを目指し、乳房炎罹患牛の乳汁から分離した黄色ブドウ球菌を用いファージのハンティングを行った。都市下水流入水から分離したファージ  $\phi$ SA012 の宿主域は非常に広く、北海道でスクリーニングされた牛乳房炎起因黄色ブドウ球菌数十種すべてに、またヒト由来 MRSA にも感染性を示した。代わりに ヒトを含む動物の腸内細菌叢には多くのファージが存在する。もしかすると細菌総数より多いかも知れない。生態系においてファージを含むウイルスは特定の種だけが異常増殖するのを防ぐ役割を担っている。もしファージが欠落しているならそれらを人為的に供給すれば良い。この発想はファージセラピーやファージによるプロバイオティクスに繋がる。

#### 4. 細菌感染におけるオートファジーの制御

京都大学大学院医学研究科微生物感染症学分野

中川 一路

細菌の生体組織への定着に対して、生体を広く覆う上皮や粘膜といった組織は病原性菌の侵入を感知する最前線のシステムであると同時に最大の防御システムである。しかし、一部の病原性細菌は、これら粘膜・上皮組織を突破し、宿主細胞内へ侵入する。赤痢菌、サルモネラ、リステリア、結核菌、A 群レンサ球菌などの様々な細胞侵入性細菌に対して、細胞質内の細菌感染に対するオートファジーが菌の排除に機能していることが示され、生理的に誘導されるオートファジーとは異なる選択的オートファジー (selective autophagy) として機能していることが明らかとなっている。細菌感染によって誘導されるオートファジーは、細胞質内の不要な物質を隔離して分解する、という点では生理的なオートファジーとは同じ機能を有している。しかし、その誘導の特異性や菌を包む膜の大きさなど異なる点も多いことから、細胞外の異物を認識して排除する、ということからゼノファジー (xenophagy) とも呼ばれている。これまでの知見から、異物である細菌を特異的に分解するためには、細胞質内でユビキチン化された菌体が、p62/SQSTM1, NDP52 などのアダプタータンパク質を介してオートファジーによって取り込まれる、いわゆるアダプターモデルが提唱されている。しかし、これらの複数のアダプタータンパク質の役割の違いや細菌種に応じた使い分けや制御メカニズムについては不明である。細菌感染におけるオートファジーの制御機構を明らかとし、細菌を包み込む巨大なオートファゴソームの膜新生・膜供給機構が明らかとなれば、新たな感染制御法に結びつくと考えられる。そこで、我々は、A 群レンサ球菌をモデルとして、細菌感染におけるオートファジー誘導について、その詳細なメカニズムについての解析を行ってきた。ヒトに上気道炎や劇症型 A 群レンサ球菌感染症を引き起こす A 群レンサ球菌は、細胞内においてオートファジーにより排除されることが知られているが、一部の株は分泌タンパク質によりオートファジーを阻害することで細胞内増殖を図る。しかし、A 群レンサ球菌感染細胞においても、どのように細胞内で菌が認識されてオートファジーに結びつくのかについては明らかにされていない。ヒト上皮細胞である HeLa 細胞に A 群レンサ球菌を感染させ、細胞内の膜融合に必須である Rab タンパクの局在を詳細に検討したところ、A 群レンサ球菌感染時にのみオートファゴソーム膜に局在する細菌感染特異的な Rab タンパク質が存在することが明らかとなった。通常のオートファゴソームには認められない Rab17 の局在は、リサイクリングエンドソームからの膜供給が重要であることが示唆している。また、エンドサイトーシスを制御する Rab35 は、活性化されることで TBK1 依存的に NDP52 をリクルートすること、またこの活性化 Rab35 は、アダプタータンパク質である NDP52 のユビキチン化にも関与している可能性があることから、菌の侵入という段階で選択的オートファジーが誘導される可能性があることが示唆された。さらに、この A 群レンサ

球菌への選択的オートファジーの誘導機構として、アダプターモデル以外の自然免疫系のレセプターが関与している結果も得られている。これらのことから A 群レンサ球菌によって誘導される選択的オートファジーでは、Atg5 を中心とする基本的なオートファジー形成メカニズムは生理的なオートファジーと共通するものの、菌体の排除に対しては独自のメカニズムによって制御されていることが明らかとなってきた。本シンポジウムでは、細菌感染によって誘導されるオートファジーの特徴などについて最新の知見を紹介したい。

## シンポジウム 12

### キャッチアップしたい結核・抗酸菌症に関する最近の話題

#### 1. 非結核性抗酸菌症の病理と画像の成り立ち

鳥根大学医学部呼吸器・臨床腫瘍学<sup>1)</sup>、同 地域医療支援学<sup>2)</sup>、鳥根県立中央病院呼吸器内科<sup>3)</sup>

磯部 威<sup>1)</sup> 佐野 千晶<sup>2)</sup>

谷野 良輔<sup>1)</sup> 三浦 聖高<sup>3)</sup>

非結核性抗酸菌 (NTM) の罹患率が南宮らの全国調査の結果、2007 年と 2014 年の比較で急増していることが判明した。肺 NTM 症は現時点において有効な治療法がなく、NTM 症のうち、大多数を占める肺 MAC (*Mycobacterium avium* complex) 症と、2007 年の調査から大幅な増加を示した肺 *Mycobacterium abscessus* 症は、早期診断、治療への取り組みが急務である。非結核性抗酸菌症の多くは緩徐に進行するため、自覚症状に乏しく、検診や他疾患の経過観察中に主に CT で発見されることが多い。画像所見から、1: 小結節・気管支拡張型、2: 結核類似型、3: 孤立結節型、4: 全身播種型、5: 過敏性肺炎型の 5 つの代表的な病型に分類されるが、診断、治療目的で病変の切除が行われることは少ないので、CT—病理の対比が困難である。また、肺内に持続して MAC 菌が定着するといったヒトの肺 MAC 症を反映する動物モデルがなく、肺局所の病態について解析することが困難であった。我々は、MAC 菌を肺に定着させるための種々の基質について検討し、胸壁から菌を注入し肺に感染させるといった全く新しい感染方法による肺 MAC 症感染マウスの作成に成功した (以下 NTM 同所移植マウスモデル)。本研究ではゲル状培地と MAC 菌を混合させることにより菌の肺局所滞留性を保持することが可能であった。この結果、MAC 菌は肺内に定着し、接種部位を中心に感染巣を形成し、散布性の非乾酪性肉芽腫病変を形成し、同部位に一致して Ziehl-Neelsen 染色にて抗酸性の菌体を認めた。MAC 感染マウスが長期生存したが、病巣が大きいものは体重減少する傾向にあった。更に、感染マウスの血清中の炎症性サイトカインが、非感染マウスと比較して高い傾向を認めた。これらの結果より、本実験系がヒト非結核性抗酸菌症の病態検討に有用な新規感染マウスモデルとなる可能性が示唆された。さらに我々は、慢性骨髄性白血病に対して骨髄移植後に骨髄移植後閉塞性細気管支炎を生じ、ステロイド治療中に *M. ab-*

*abscessus* による NTM 感染を認めた 30 代の女性の臨床分離株を用い、NTM 同所移植マウスモデルの作成に成功した。本症例は画像上、左肺上葉に空洞、結節影、右肺上葉に結節影を認め、AZM+IPM/CS+STFX+AMK による多剤併用療法を定期的に繰り返したが、非常に難治性であり、呼吸不全により死亡した。*M. abscessus* 肺感染症の治療に際しては、亜種、抗菌薬感受性、免疫抑制状態等の総合的な判断に加え、今後は NTM 同所移植マウスモデルを用いた病態評価が有用である可能性がある。

#### 2. 非定型 (的な) 肺炎としての抗酸菌感染症とキノロン系抗菌薬の功罪

仙台赤十字病院呼吸器内科

三木 誠

#### 【非定型肺炎の特徴と診断】

肺炎は「肺実質の、急性の、細菌やウイルスによる感染性の、炎症」であり、その診断は問診、診察所見、血液検査所見、胸部 X 線所見より総合的に判断する。これに対して、肺結核は「肺実質の、急性から慢性の、結核菌による感染性の、炎症」と定義される。

定型肺炎は、通常咳に喀痰を伴い白血球も増加するが、非定型肺炎ではそれを伴わず、また呼吸器以外の症状を認めることが少なくないため、“非定型”と命名された。非定型病原体には、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミジア・ニューモニエ、クラミジア・シッタシ、レジオネラ属、Q 熱コクシエラなどがある。非定型肺炎に対して β ラクタム系抗菌薬は効果を認めず、マクロライド系・キノロン系・テトラサイクリン系抗菌薬で治療を行う。

非定型肺炎の診断は、肺炎診療ガイドラインに示したように 60 歳未満、基礎疾患がないか軽微、頑固な咳、聴診所見に乏しい、痰がないか迅速診断で菌が見当たらない、白血球が 10,000/μL 以下の 6 項目中 4 つ以上合致する場合、または最初の 5 項目中 3 項目以上合致する場合である。肺結核の場合にも 4 項目以上該当することがあり、β ラクタム系抗菌薬が無効のため、誤って非定型肺炎と診断されてしまう可能性がある。

#### 【肺結核は肺炎に紛れ込む】

日本の結核患者数は年々減少し続け、2016 年の新登録結核患者は 17,625 名 (人口 10 万あたり 13.6 人) となり、直接診療する機会が激減している。このため、医師の知識・経験不足による肺結核の“診断の遅れ”や結核集団感染事例が生じ、医療施設を受診してから診断 (登録) されるまでの期間が 1 カ月以上要した患者の割合が 21.5% (2015 年) を占め、医師の結核に関する知識の習得ならびに診断能力向上が求められている。実際、一次結核症 (初感染結核症、初期結核症) や生物学的製剤使用中の結核は、免疫が不十分のため病変が浸潤性に広がり、肺炎様の陰影を呈することを知らない呼吸器科医も存在する。また、二次結核症 (既感染結核症、慢性結核症) の早期では画像上 tree-in-bud appearance を呈し、急性細気管支炎、マイコプラズマ肺炎との鑑別が困難である。

### 【非結核性抗酸菌症の特徴とキノロン系抗菌薬】

非結核性抗酸菌症の小結節・気管支拡張型は、画像所見上、胸膜直下の小結節の集簇と気管支の肥厚・拡張を特徴とし、時に気管支肺炎と鑑別が困難である。

基本的にクラリスロマイシン (CAM)、リファンピシン (RFP)、エタンブトール (EB) で治療を行うが、内科的治療に難渋する場合にはアミノグリコシド系やキノロン系抗菌薬の効果を期待して使用する。

### 【肺結核に対するキノロン系抗菌薬の功罪】

キノロン系抗菌薬は結核菌に対して抗菌活性を有し、その一部は結核治療の二次治療レジメンとして各国のガイドラインで推奨されており、特に多剤耐性結核の治療において重要な役割を果たしている。しかし、肺結核の診断前に患者の14.4%~48.0%にキノロン系抗菌薬が投与されており、以下のようなデメリットが生じている。

- ・肺結核にキノロン系抗菌薬を投与すると7~8割の症例で症状が改善し、その後耐性化して再増悪をきたし、結核の発見が3週間程度遅れる。

- ・肺結核にキノロン系抗菌薬を投与すると、喀痰の結核検査陽性率が73%低下する。

- ・結核診断前のキノロン系抗菌薬曝露により死亡リスクが1.8~6.9倍増加する。

- ・キノロン系抗菌薬を2週間投与するとキノロン耐性結核が出現し始める可能性がある。

講演では、非定型肺炎と鑑別困難な抗酸菌感染症の具体例を提示し、キノロン系抗菌薬の功罪と対策のキーポイントを示す予定である。

### 3. 外国出生結核患者の動向と対策

公益財団法人結核予防会結核研究所

加藤 誠也

日本の結核は減少傾向が持続しており、2016年の統計によると、17,625人、人口10万対13.9になった。しかし、今後の懸念要因の一つが外国出生患者の増加である。既に低まん延状態になっている欧米先進国では、外国出生患者は半数以上の国がほとんどで、90%に達している国もある。日本では2000年に2.4%であったが、2016年には7.6%、1,338人となり、特に20歳代では57.7%、712人に増加した。

患者の年齢構成は日本全体では患者の3分の2が65歳以上、半数が75歳以上、4分の1が85歳以上と高齢者割合が極めて高いが、外国出生者は留学や就労の機会を求めて来る者がほとんどであるため、20歳代53.2%、30歳代19.3%、40歳代10.4%と50歳未満が約8割を占めている。

出身国はフィリピン24%、中国20%、ベトナム16%、ネパール10%、インドネシア7%、ミャンマー4%などとなっている。外国出生者はコミュニティを形成する場合があるため、地域によって患者の出身国に違いがある。外国出生結核患者は都市における問題と考えられていたが、近年、農業・漁業・製造業における技能実習生が各地に分散しているために、地方においても問題になりつつある。背景と

して、これらの国々の罹患率(推定)がフィリピン554、インドネシア391、ミャンマー361、ネパール154、ベトナム133、中国64などと高いことであるが、生活環境や居住環境が厳しいため、入国後の発病や感染が起こることも関与していると考えられる。事実、日本語学校や就労先での集団感染事例も報告されている。

また、外国出身患者においては多剤耐性結核の割合が高いことが指摘されている。2016年のWHOの推定による初回治療患者中の多剤耐性及びリファンピシン耐性の割合は中国7.1%、ミャンマー5.1%、ベトナム4.1%、インドネシア2.8%、フィリピン2.6%などとなり、日本のサーベイランスにおける多剤耐性割合が初回登録患の0.6%に過ぎないのに比べて極めて高いことによる。

外国出生者の受け入れが多い国では新入国者の健康診断が行われている。米国、カナダ、オーストラリア等では中長期の滞在者の査証取得条件として入国前に健康診断受診を求めている。米国では胸部X線検査等で異常があった者に対して、喀痰塗抹検査のみを実施していたが、2009年以降は培養検査も実施して発見率が高くなった。また、入国後の健康診断や必要に応じて経過観察を実施している国もある。

日本では学校や就職時には全員胸部X線検査を実施することになっているので、該当となる外国出生者は健診を受けることになるが、健診実施義務がある学校教育法上の学校以外の学校に通学する生徒(多くの日本語学校)や非正規労働者、さらに日本人の配偶者や親せき等に対しても健診が必要と考えられる。

臨床や対策現場では多くの課題がある。経済的な困難や医療へのアクセスの情報が得られないため受診が遅れる場合や言語障壁や文化的な違いのために治療や入院の必要性が理解されず、脱落・中断につながることもある。これに対しては、関係機関やNGO等を介した情報提供、母国語のパンフレットや医療通訳派遣制度の利用、あるいはDOTSカンファレンスで患者の情報を支援関係者で共有することによって成果を上げている事例がある。

日本においては、今後さらなるグローバル化や少子高齢化の進行に伴って外国出生労働力が必要になると、さらに問題が大きくなると考えられる。患者の早期発見や治療成績確保のために有効な対策の実施とともに、外国出生者に対する無用な偏見が生むことがないような配慮も感染症対策として重要と考えられる。

### 4. 遺伝子解析から見る結核菌の伝搬状況

結核予防会結核研究所抗酸菌部

御手洗 聡

世界保健機関の2016年の報告によると、世界では年間1,040万人にのぼる新規結核患者が発生していると推定されている。これは数万年に及ぶ結核伝搬の結果として、世界の人口の約1/3が結核菌に感染していることの結果であり、結核菌は人類史上でも大成功をおさめた病原体と言える。結核菌の伝搬は、大きく二つに分けて考えることがで

きる。一つは遺伝子的に類似性が高い「系統 (lineage)」が拡散あるいは退縮している経過である。これは大きなうねりのような流れであり、個人の特定を伴うものではない。もうひとつは、クラスター解析に代表されるような「同一株 (の可能性が高い株の集団)」の比較的小さな集団 (時に広域) での伝搬であり、これは場合によって個々人の伝搬経路が確定できる。結核菌は一般に遺伝子変異のバリエーションが少なく、菌種としての均一性が高いとされている。結核菌の祖先はおよそ 35,000 年前には存在していたものと推定されており、ざっと 20,000~15,000 年前には現在の結核菌の形になっていたと思われる。実際に 9,000 年前のミイラから結核菌の DNA が検出されている。Wirth T らは VNTR 変異の発生頻度から lineage の発生を推定し、さらに人類の範囲の拡大と併せて解析し、およそ 40,000 年前までに「アフリカの角」で発生した「*Mycobacterium prototuberculosis*」がいわゆる肥沃な三日月地帯に何らかの方法で移動し、そこから周辺に拡大したと推定している。現在結核菌には 6 つの系統が設定されている。Gagneux S らは世界中から集められた 875 株の結核菌を Large sequence polymorphisms (LSPs) をベースに 19 の既報 RD (Region of Difference) と TbD1, RD9, pks15/1 の 7bp の deletion 及び katG463 の ctg→cgg 置換によって解析して、主な lineage を Indo-Oceanic (lineage 1), East-Asian (lineage 2), East-African Indian (lineage 3), Euro-American (lineage 4), West African 1 (lineage 5) および West African 2 (lineage 6) の 6 つに分けている。これらの系統はこの 1,000 年~250 年の間に人口増加と共に爆発的に拡大したと考えられている。その中で最も広範に分布しているのは lineage 4 であり、ヨーロッパ・南北アメリカ・アフリカを中心に広がっている。一方でアジア地域に多いのは lineage 2 であり、いわゆる Beijing family はこの lineage に含まれる。Beijing strain は Modern type と Ancient type の二つの sub-lineages に分かれるが、一般に Modern Beijing sub-lineage は毒力が強く、感染しやすく、さらに発病しやすいとされている。日本国内では Ancient type が優勢であったが、Modern type が急速に増加しているという報告もある。また、アフリカの一部でも Beijing type が増加しているという報告があり、活発な人の移動と菌自体の特性によって Lineage 4 が拡大したのと同様の現象を lineage 2 でみているものと思われる。個人あるいは比較的狭い地域レベルでの伝搬には VNTR や Single Nucleotide Polymorphism (SNP) が多用され、具体的な成果が挙げられている。結核菌の遺伝子型別情報を実地疫学情報とリンクさせやすいので、実地疫学が示唆する結核菌伝搬の確定に利用される。一方で遺伝子型別データベースから未確認の感染伝搬が確認される事例もあり、公衆衛生上の有用性が示されている。さらに、地域をまたいで感染が伝搬する事例も多く、単一の自治体のみで分子疫学調査を行っても感染範囲・経路を特定できない場合もある。疫学的事前確率の有無によって使用すべき遺伝子型別

方法も異なり、システムの標準化と比較的広範な遺伝子型別データベースの必要性が言われている。結核菌の伝搬に関する「潮流」としての大きな動きと、二次的に発生する「部分流」が描く関連図はさながらマンデルブロ集合 (フラクタル図形) のようである。世界全体の潮流の相似形のように地域・個人での感染伝搬が発生する、その関係性を考えてみたい。

### シンポジウム 13

#### 多職種による深在性真菌症の診療—AFS の推進と課題—

#### 1. 多職種による診療が必要な侵襲性真菌症—国内外の現状—

国立感染症研究所真菌部

宮崎 義継

侵襲性真菌症は感染症のなかでも診断と治療に苦慮することが多い疾病であると考えられている。真菌は真核生物でありヒトと近縁であるため、細菌と比較すると検査や治療法を開発する際のハードルが高いため、信頼性が高い簡便な検査キットなどの病原体検出手段が少なく、抗真菌薬の種類も充分でないことなどが診療が難しい理由としてあげられる。これらの課題は直ぐには解決できないので、現行のプラクティスを最大に洗練させ限有効に活用するための AFS は、侵襲性真菌症の領域では特に強調されるべきと思われる。

侵襲性糸状菌感染症の診療を例にとると、リスク因子のある患者が熱などの症状がある場合には、迅速に CT 検査などの画像診断を実施することが予後をよくする第一歩であることが証明されており、放射線部門を含めた検査部門との連携が強調される。治療に際しては、一旦治療薬が選択されるとドラッグモニタリングが必要な薬剤も多く、治療期間が長いことから薬剤部門が中心となって治療を維持する体制が望まれる。

治療薬は保険制度等により国によって使用する薬剤が異なるため、わが国にはわが国に適した、治療薬の選択と投与方法、期間などについて議論されるべきと考える。一例を挙げると、AMPH-B 製剤のエビデンスは従来のデオキシコロール酸製剤によるものが多く欧米のガイドラインは従来の製剤が推奨されるが、わが国では安全性が高い脂質製剤が推奨されるなどである。

院内感染の問題。真菌は環境から感染する場合、常在菌が内因性の感染をおこす場合があり疾病毎の対策が必要となる。特に、近年世界的に *Candida auris* の院内伝播が問題になるなど、真菌症に関する AFS の重要性が増している。

#### 2. AFS 推進における感染症医の役割—まず、何から始める?—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野<sup>1)</sup>、長崎大学病院感染制御教育センター<sup>2)</sup>

泉川 公一<sup>1)2)</sup>

感染症医にとって、antimicrobial stewardship (AMS),

one health, AMR 対策アクションプランなどというキーワードには、馴染み深いと思われる。一方、AFS という言葉を理解できる医療従事者がどれほどいるだろうか？ AFS とは、antifungal stewardship のことであり、抗真菌薬を適正に使用する stewardship を指す。深在性真菌症は、もともと予後の悪い感染症であることに論を待たない。これまでに、細菌感染症の薬剤耐性や、抗真菌薬の適正使用などは盛んに取り上げられてきたが、深在性真菌症においては、そもそもの予後が不良であること、研究が行いにくいこと、抗真菌薬の種類も限られていることなどから、薬剤耐性や抗真菌薬の適正使用について、あまり注目されてこなかった。しかしながら、医療の進歩や、抗真菌薬の開発に伴い、以前に比べて、かなり質の高い治療ができるようになってきた。一方、臨床現場において、AMS には精通しているが、AFS もできる。という専門家が少ないのも事実である。本発表では、深在性真菌症や抗真菌薬の適正使用に向けて、その司令塔となる感染症医が知っておくべきこと、行うべきこと、という点について焦点をしばり概説したい。これからの診療に AFS を積極的に行うきっかけになればと考える。

### 3. AFS 推進における薬剤師の役割と課題—適正使用と audit—

兵庫医科大学病院感染制御部<sup>1)</sup>, 同 薬剤部<sup>2)</sup>

植田 貴史<sup>1)</sup> 竹末 芳生<sup>1)</sup> 中嶋 一彦<sup>1)</sup>  
一木 薫<sup>1)</sup> 石川かおり<sup>1)</sup> 和田 恭直<sup>1)</sup>  
山田久美子<sup>1)</sup> 土田 敏恵<sup>1)</sup> 高橋 佳子<sup>2)</sup>  
石原 美佳<sup>2)</sup>

近年、抗真菌薬に関しても Antifungal Stewardship (AFS) の実践が重要視されており、2017年8月に日本化学療法学会、感染症学会を含めた8学会合同抗微生物薬適正使用推進検討委員会から発表された「抗真菌薬適正使用支援プログラム実践のためのガイダンス」においても、可能な限り早期から AFS が実践されるべきであるとされている。AFS を推進するためには、薬剤師は抗真菌薬の投与設計、副作用対策、TDM、相互作用、経口薬への step-down などの適正使用への関与が求められている。本シンポジウムでは薬剤師の役割と課題について、当院の取り組みを踏まえながら以下の項目について示す。

【投与設計】アゾール系薬の中で、フルコナゾール (FLCZ) は腎機能に合わせた投与設計が必要であり、ボリコナゾール (VRCZ)、イトラコナゾール (ITCZ) の注射薬は可溶性剤が蓄積するため CLcr 30 mL/min 未満では経口薬への切り替えが可能か評価する。カスポファンギン (CPFPG) は中等度の肝機能障害 (Child-Pugh スコア B)、VRCZ は軽度～中等度の肝機能障害 (スコア A 及び B) では2日目以降減量とする。重度の肝機能障害 (スコア C) では CPFPG, VRCZ 共に使用成績がない。Liposomal amphotericin B (L-AMB) は腎機能低下のリスクを有するが、感染が原因の臓器障害により腎機能が低下している症例には、L-AMB 投与により腎機能が改善する場合もあるため

適応となり、腎機能低下時においても減量することなく使用する。

【副作用対策】L-AMB では腎機能障害以外に低 K 血症、投与時反応 (背部痛、皮疹等) の副作用が認められる。低 K 血症に対しては、K のモニタリングを最低週 2 回行い、低 K 血症になる前に積極的に静注用 K 製剤による補充を行う。更に、低 K 血症が改善しない場合は、低 Mg 血症の評価を行う。当院で L-AMB を使用した非透析患者の中で、K の補充は 95.7% に実施し、各患者における K の最大 1 日補充量は  $42.8 \pm 28.3 \text{mEq}$  であった。一方、投与時反応に対して、初回は L-AMB を 3 時間で投与し、投与時反応が認められた際には次回から抗ヒスタミン薬の前投与とする。L-AMB 使用の 52 例中、3 例で投与時反応が認められたが、そのうち 2 例は抗ヒスタミン薬の前投与によって治療継続は可能であった。当院では、L-AMB 投与開始時に上記の副作用対策について薬剤師が医師、看護師に説明を行い、L-AMB の治療継続できるような取り組みを実施している。

【TDM】抗真菌薬のうち VRCZ では TDM が推奨される。VRCZ の代謝に関係する CYP2C19 の遺伝子多型により代謝機能が低下している poor metabolizer がアジア人で多く、日本人では 18～23% で認められたことが報告されている。抗真菌薬 TDM ガイドライン 2016 では、経口薬の bioavailability は高いが必ずしも 100% ではないため静注薬からの step down の場合は TDM を行うこと、経口薬の固定用量では肥満患者の場合、血中濃度は低くなるため体重あたりの用量で設定設計を行うことなどが改訂となった。

【相互作用】アゾール系薬の CYP3A4 阻害率の程度は異なり、ITCZ, VRCZ の阻害率は高く、FLCZ は比較的低いことが報告されている。特に、VRCZ は CYP2C19, 2C9, 3A4 で代謝されると同時にその阻害作用も有するため、免疫抑制薬、ワルファリンカリウム、プロトンポンプ阻害薬、免疫抑制薬などとの併用時には注意が必要である。

【経口薬への step-down】近年、キャンディン耐性 C glabrata の増加が認められており、抗真菌薬においてもバランスの取れた使い分けの必要性が見直されている。カンジダ血症では播種性病変がない場合、血液培養陰性化から 14 日間の投与が推奨されている。注射薬による治療経過が良好で、原因カンジダの感受性がアゾール系薬に高いことが判明し、消化管機能に問題がないと判断できる場合はアゾール系薬への step-down を検討する。当院ではカンジダ血症 101 例中、経口薬への step-down は 41 例 (40.6%) に実施していた。

### 4. AFS 推進における検査技師の役割と課題—診断のブレイクスルーは？—

九州大学病院検査部

清祐麻紀子

広域抗菌薬の使用や易感染患者の増加に伴い、深在性真菌症の増加が懸念されている。Antimicrobial Stewardship

(AS) の1つの要素でもある Antifungal Stewardship (AFS) の推進に向けて、真菌検査の現状を把握し、検査室でのブレイクスルーについて考えてみたい。

AFSにおける検査技師の役割は、原因菌の同定と感受性検査である。酵母様真菌の同定は、多くの施設でクロモアガー・カンジダ培地を用いた同定が採用されている。感受性検査も市販のキットを使用することができる。CLSIによるブレイクポイントが設定されており、保険点数も請求できる。一方、糸状菌は形態による同定が主流であり、菌種レベルの同定は困難なことが多い。感受性検査も自施設で実施している施設は少なく、EUCASTに *Aspergillus* spp.のブレイクポイントがあるだけである。また、AFSのためには迅速性も重要である。真菌の培養、同定は一般細菌以上に時間がかかるため、迅速な深在性真菌診断のためにはガラクトマンナン抗原、アスペルギルス抗原、 $\beta$ -D グルカンなどの血清補助診断が用いられる。これらは簡便に実施できるが、感度、特異度は十分ではなく、他法との総合的な判断が必要となる。近年、国内に導入されたMALDI-TOF MSを用いて酵母様真菌、糸状菌の同定も可能となり、同定精度の向上だけでなく迅速性にも貢献できるようになったが、真菌検査は施設間差、技師間差が大きいのが現状であり、課題は多いといえる。

また、新菌種や隠蔽種についても考慮する必要がある。新菌種は同定キットにもデータベースがないため従来法では同定できず、遺伝子検査等が必要になる。また、18S rRNA や ITS 領域の遺伝子検査で同定できない *Aspergillus* spp. の隠蔽種の存在は従来法の限界であり、別のアプローチが必要となる。近年、問題となっているのは薬剤耐性の *Candida auris* によるアウトブレイクや隠蔽種の存在であり、いずれも感受性検査が重要となる。培養、同定検査に限界がある日常検査のなかでこれらに対応していくには、臨床との情報交換が重要となる。

真菌検査は手間がかかり、形態観察による同定を指導するには教育的にも時間がかかり、多くの検査室では真菌検査を「苦手」としている。AFS 推進のために検査室で実施可能なブレイクスルーとして、培養感度の向上と感受性検査の推進を挙げたい。培養で菌を発育させることができれば、その後の遺伝子検査による同定や感受性試験につなげることができる。臨床情報をもとに目的菌を狙って培養を行い、菌を発育させることで真菌検査の経験が増え、技師のスキルアップにも繋がると考える。自施設で酵母様真菌の感受性検査を実施していない施設もあるため、まずは酵母様真菌の感受性を導入し、今後、糸状菌の感受性試験が多くの施設で実施できることが理想である。

真菌検査は施設間差があるため、まず、自施設の真菌検査の現状を理解し、臨床背景や治療効果を情報交換しながら検査のピットフォールを補う必要がある。AFS に検査技師も関わることで検査室自体の真菌検査に関する意識改革も担うと考えられる。真菌検査における現状の課題は多いが、AFS は検査室自体も意識して変化するチャンスで

はないかと考えられる。

## 5. AFS 推進における病理医の役割と課題—診断精度向上のために—

東邦大学医学部病院病理学講座

栃木 直文

ヒトには様々な病原体が侵入定着を試み、病原体の種類に応じてヒトは様々な対抗手段を有する。真菌に対しては、糸状菌では好中球が動員され膿瘍形成を示す一方で、ある種の酵母では組織球が動員され周囲にはリンパ球が浸潤する。抗酸菌感染症に類似した類上皮細胞肉芽腫の形成を示す。免疫能が保持されていれば同様の反応が起こる。しかし、ヒトの体内は培地ではない。様々な交絡因子が存在する。先天的な免疫機能低下症はもちろんであるが、HIV 感染による T 細胞機能不全、糖尿病による相対的な免疫機能低下、あるいは喫煙による物理的バリアの破壊など、ヒト個体により最終的な結末は異なることを認識しておく必要がある。真菌は真核生物であり、病原体の中では大型の部類に属する。簡便な染色である PAS 染色は、特に酵母の検出に有用である。Grocott 染色は銀を使用する染色であり、臨床検査技師の熟練性が要求されるが、当院では原法ではメセナミン銀を使用するところを、アンモニア銀を用いることにより、共染を減らし良好な染色態度を示している。臨床的に「肺腫瘍」として採取された検体の中には、悪性腫瘍、抗酸菌感染とともに真菌感染を鑑別に挙げておくことが、正確かつ迅速な診断の第一歩である。感染症の診断は培養検査による同定であることは、将来も不変であると考えられる。分類学の変遷の中に我々は位置するが、腫瘍に対する治療戦略と同様に、感受性のある薬物が同一である一群を釣り上げていくことが重要である。感染症を意図しないで病理診断部に提出される「炎症性腫瘍」は、それほど珍しいものではない。病理診断を行う身として、9割は「予定調和的報告書」であり、臨床診断と合致する、あるいは矛盾しない（感染症の診断では後者のほうが多い）との報告書を作成することとなる。しかし残り1割は、少なくとも一部は提出医の意図しない何かが報告書に含まれることになる。「青天の霹靂」であればあるほど、迅速な報告が求められ、それを受けて対応することになる。なお、培養検査の解釈において真菌特有な点として環境からの混入が挙げられる。このため、培養結果と病理所見とが合致することが、診断として強い確信が持てることになる。予期されていなかったために培養検体が採取されおらず、ホルマリン固定パラフィン包埋標本しか現存しない場合、病理診断医は何をすべきであろうか。まずは、患者の全身状態を把握したうえで、感度が高くないと知りつつ、各種特殊染色を依頼し、鏡検することになる。Ziehl-Neelsen 染色を目から血の出るくらい格闘しなければならないとされる抗酸菌感染症と比較すると、真菌感染症は「マト」が大きいために非特異的な「かびもどき」を除外できれば、「そこに真菌が存在する」ことを証明することはそれほど困難ではない。しかし、特に血液内科医を相手に「真菌」の存

在という情報だけでは著しく不足であり、酵母か菌糸か二形性なのか、は最低限記載する必要がある。酵母であれば、ある程度は菌種の推定は臨床的に、あるいは組織切片上で可能と考える。一方で、菌糸であれば、原因菌種が多岐にわたる。まず、ムーコル（いわゆる接合菌）をしっかりと捉えること、次には子囊菌の中で *Aspergillus* とそれ以外を分類すること、さらに *Aspergillus* の中で *fumigatus* とそれ以外を分けること、が要求されている。薬剤感受性や薬剤耐性の相違があることが知られているためである。使用可能な抗真菌薬に限られているムーコルでは、感染の制御と共に基礎疾患の快復を期して、最終的には外科的切除に誘導することが肝要とされている。治療法の選択に病理診断が寄与している。総じて全身状態が不良で大きな検体が採取できない前提のもとで、現状でどれだけ応えられているのかを概説する。

#### シンポジウム 14

### 耐性菌対策 Up to Date—薬剤耐性アクションプランをうけて—

#### 1. AMR 臨床リファレンスセンターの展開

国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター

大曲 貴夫

1980年代以降、人に対する抗微生物薬の不適切な使用を背景として、薬剤耐性菌が世界的に増加している。一方、新たな抗菌薬の開発は減少している。これら薬剤耐性菌の問題は国際社会でも大きな課題となっている。2015年5月の世界保健機関（WHO）総会では、薬剤耐性（AMR）に関するグローバル・アクション・プランが採択され、加盟各国は2年以内に自国の行動計画を策定するよう要請した。また、同年6月のエルマウ・サミットではWHOの国際行動計画の策定を歓迎するとともに、人と動物等の保健衛生の一体的な推進（ワンヘルス・アプローチ）の強化と新薬などの研究開発に取り組むことを確認した。

これを受け、わが国では2015年11月に「薬剤耐性（AMR）タスクフォース」を厚生労働省に設置し、同年12月、「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」の枠組みの下に、「薬剤耐性に関する検討調整会議」を設置した。そこで、関係省庁が議論及び調整を行い、2016年4月5日、我が国として初めての薬剤耐性（AMR）対策アクションプランが決定されました。このアクションプランでは国立研究開発法人国立国際医療研究センターにおいては、薬剤耐性に関する臨床情報を集約し、医療従事者等に向けたオンラインでの情報提供や研修機会を提供する事業を行うこととされたことから、本事業の運営を円滑に実施するため、国際感染症センターにAMR臨床リファレンスセンターが設置された。

AMR臨床リファレンスセンターの臨床疫学室では薬剤耐性（AMR）アクションプランに基づく臨床疫学に係る業務を行う。医療施設内での感染症や抗菌薬使用量など、AMRに関連したサーベイランスを構築し、地域連携を支

援していく。また、国内アウトブレイク発生時に医療機関や保健所の依頼にて耐性菌アウトブレイク対策実地支援も行う。

AMR対策情報・教育支援室では薬剤耐性（AMR）対策アクションプランに基づき、医療従事者の研修やガイドライン作成、国民向けの啓発資料作成など幅広く情報・教育に係る業務を行う。ウェブサイトなどでの情報提供やe-learningによる学習機会の提供も行っていく。

今後臨床疫学室では日本におけるAMR対策に必要なサーベイランスの体制を構築していく。NDB等の大規模データベースや各医療機関からデータを収集し、これを分析し日本全体ばかりでなく地域での状況を明らかにし、加えて結果を分かりやすく提示する事で、さらにAMR対策の推進につなげていく。情報・教育支援室ではAMR対策指針のために国民のAMRおよび抗生物質との適切な付き合い方についての意識を高め、引き続き様々なチャンネル、方法を用いて対策を行っていく。またAMR対策に於いては国民啓発及び専門家の教育のための様々な資材が必要であるため、この整備を積極的にすすめていく。

#### 2. 薬剤使用動向サーベイランスをAMR対策やASTにどう活かすか？

京都薬科大学臨床薬剤疫学分野

村木 優一

抗菌薬耐性菌の増加は、公衆衛生上の世界的な問題となっており、世界各国で国家行動計画が策定され、我が国においても薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（国際的に脅威となる感染症対策閣僚会議）が2016年春に公表された。多剤耐性菌は入院期間の延長や罹患率を上昇させるだけでなく、死亡率も上昇させる。そのため、医療機関では院内感染対策チーム（ICT）や抗菌薬適正使用支援チーム（AST）による耐性菌に対する感染伝播の抑止や抗菌薬適正使用の積極的な介入が求められている。

AMR対策をさらに推進するため、2017年4月より国立国際医療研究センターにAMR臨床リファレンスセンター（AMRCRC）が設立された。現在、AMRCRCでは、各医療機関におけるICTやASTの活動状況や耐性菌動向だけでなく、抗菌薬使用動向も収集可能なシステムの構築が進められている。また、様々な教育啓発を行うための資材作成が行われており、医療機関だけではなく社会全体でAMR対策に取り組むことが求められる。

一方、様々な医療を取り巻く情報が電子化されている。抗菌薬の使用動向においても目的に応じた背景別に示す必要があり、その作業は非常に煩雑である。しかしながら、薬剤師には専門的知見に基づき算出した使用動向の結果を正しく評価し、今後の対策に活かす方策を打ち出さなければならない。我々は、抗菌薬使用の集計作業をできる限り簡略化することを目指して抗菌薬使用の集計プログラム（ACAS：antimicrobial consumption aggregate system）を開発した。

本講演では、これまでに明らかにした抗菌薬使用動向の

結果及び新たに開発した ACAS を用いて今後、薬剤使用動向サーベイランスを AMR 対策や AST にどう活かすかについて論じたい。

### 3. 大学病院における周術期抗菌薬適正化の取り組みと、その影響

名古屋大学医学部附属病院中央感染制御部

森岡 悠

薬剤耐性アクションプラン (AMR プラン) では、2013 年の使用量と比して、経口セファロスポリン・フルオロキノロン・マクロライドを 1/2、静注薬を 4/5 に減らす目標が掲げられた。

我々は 2014 年より point prevalence survey (PPS) を年 1 回施行し、入院患者背景、医療関連感染症、抗微生物薬使用のサーベイランスを行っている。PPS では、周術期抗菌薬が全体の約 25% を占め、周術期抗菌薬のうち、約半数弱が経口の抗菌薬であった。この結果を受け、2016 年より、外科系各科と周術期抗菌薬の適正化を主眼においた話し合いの機会を持ってきた。その結果、入院処方削減のみならず、外来の抗菌薬処方でも削減が得られ、2017 年では第 3 世代の経口セファロスポリンでは約 50% の処方量削減が得られた (2013 年比)。その一方で、周術期の静注抗菌薬投与期間自体は短くなってきているが、静注抗菌薬の使用量は 2013 年度と比較してほぼ変化していない。

大学病院で周術期抗菌薬の適正化を行ったことで、市中病院の抗菌薬処方にも少なからず影響を与えていることが判明した。

本シンポジウムでは、大学病院における周術期抗菌薬適正化を中心とした取り組みの紹介、その結果と限界、市中病院への影響について述べる予定である。

### 4. ICT (AST) として AMR 対策をどうすすめていくか—福井大学病院での取り組み—

福井大学医学部附属病院薬剤部<sup>1)</sup>、同 感染制御部<sup>2)</sup>

新谷 智則<sup>1)2)</sup>塚本 仁<sup>1)2)</sup>

世界的に薬剤耐性菌の増加、拡大が問題となる一方で、新規抗菌薬の開発は停滞状態にある。薬剤耐性菌による感染症は抗菌薬の選択を困難にするばかりでなく、患者予後にも多大な影響を与える。このまま対策をとらなければ、2050 年には薬剤耐性菌感染症による死亡者数は、現在のがんによる死亡者数を超え 1,000 万人に達すると試算されている。薬剤耐性 (AMR) 対策は国際的な課題であり、各国の取り組み、協力が重要となる。わが国では、2016 年 4 月に「AMR 対策アクションプラン」が取りまとめられ、普及・啓発、動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物薬の適正使用、研究開発・創薬、国際協力の 6 分野について、各々の目標、戦略、具体策、成果指標が設定された。薬剤耐性の拡大、蔓延を抑えるためには抗菌薬の適正使用は極めて重要な課題であり、アクションプランでは成果指標として 2020 年までに使用量を現在 (2013 年水準) の 2/3 に減らすことを目標としている。

2012 年度の診療報酬改定で新設された「感染防止対策加算」によって、多職種で構成する感染対策チーム (ICT) の整備が進み、感染対策に対する意識も向上したと言えるが、現在はさらに、感染症を発症した患者が適切な抗菌薬治療を受けているか否かを専門的に監視・管理し、必要に応じて支援を行う抗菌薬適正使用支援チーム (Antimicrobial stewardship Team: AST) の設置が求められている。一方で、マンパワー不足などを理由に AST をあらたに組織することができないなど、AS 活動を十分に行う環境が整っていない施設が多い現状にある。

福井大学医学部附属病院 (以下当院) では ICT の構成メンバーが AST を兼ね、AS 活動を行っている。これまで、血液培養陽性患者、特定抗菌薬使用患者に対するリアルタイムの介入を行ってきたが、AMR 対策アクションプラン発出後の新たな取り組みとして、ICT チームが病棟もしくは診療科のカンファレンスにおもむき、各病棟・各診療科ごとの手指消毒使用量、抗菌薬使用量、耐性菌情報などの情報のフィードバックを行い、問題点の改善にむけた教育・助言活動を開始した。これまでの一方的なフィードバックではなく、Face to Face で問題点を議論することは抗菌薬適正使用に対する意識向上と ICT への信頼につながるものと考えられる。

本シンポジウムでは、AMR 対策としての当院の取り組みについて薬剤師の立場から紹介する。

### 5. 薬剤耐性 (AMR) に対する日本医師会の取り組み

公益社団法人日本医師会

釜菴 敏

薬剤耐性 (AMR) は、世界規模において公衆衛生上深刻化する脅威となっている。

日本医師会では、かかりつけ医による抗微生物薬の適正使用が薬剤耐性 (AMR) 対策に重要であるとして、院内感染対策指針のモデルの策定や、日本医師会雑誌、日医雑誌特集号などにおいて、抗微生物薬の適正な使用方法を提示するなど、これまでもさまざまな機会を捉え会員に対する啓発活動を行ってきた。

また、薬剤耐性 (AMR) を拡大させないためには、人、動物、環境の衛生に関する分野横断的課題に対して関係者が連携を図るワンヘルス・アプローチの概念が必要である。日本医師会は、日本獣医師会の獣医療・畜産分野における活動と緊密に連携し、医療分野における対策の強化に取り組んでいる。

2013 年 11 月には、ワンヘルス・アプローチの概念のもと、日本獣医師会と学術協力の推進のための協定書を締結した。本協定書を契機に、両者の密接な協力関係を築き、ワンワールド・ワンヘルス社会の構築に向け、医療と獣医療とが一体となった取り組みの一環として、日本医師会と日本獣医師会との連携シンポジウムを開催している。

一方、2015 年 5 月の世界保健総会では、薬剤耐性 (AMR) に関するグローバル・アクション・プランが採択された。これを受け、わが国は 2013 年 11 月、薬剤耐性 (AMR) 対

策アクションプラン 2016—2020 を策定し、具体的な成果指標を設定した。また、薬剤耐性 (AMR) 対策推進国民啓発会議を設置し、専門職だけでなく国民全体の知識と理解を深める取り組みを行っており、日本医師会も同会議の構成員として全面的に協力している。

2017年6月に厚生労働省は「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」を公表した。この手引きは、基礎疾患の無い学童期以降の小児と成人を対象とし、外来診療における抗微生物薬の適切な処方を支援し、薬剤耐性 (AMR) の拡大を抑制することを目的として作成されたものである。

しかし、手引きなどはあくまで参考情報として、各医療現場においては、医師の適正な診断に基づき、抗微生物薬が過不足なく使用されなければならない。このためには、外来における細菌性感染とウイルス性感染を見分ける簡易検査 (グラム染色等) の普及、各種迅速診断キットの拡充など、診断サポート体制をさらに整備するとともに、医師が自身の処方行動を常に振り返る姿勢が求められる。この手引きが、医師が抗微生物薬の処方の方針について振り返るための契機となるとともに、抗微生物薬の適切な処方、使用のさらなる普及に資するものとなるよう期待している。

2017年11月27日には、厚生労働省、農林水産省、日本獣医師会との共催で「ワンヘルスに関する連携シンポジウム—薬剤耐性 (AMR) 対策—」を日本医師会館大講堂に於いて開催した。

これまで行政、医療関係者、畜産分野等、それぞれの立場から薬剤耐性 (AMR) 対策の様々な取り組みをしてきたが、関係者が一体となることで、さらなる薬剤耐性 (AMR) 対策の推進に繋がるものと考えている。

日本医師会は、これまでの経験を生かし、薬剤耐性 (AMR) 対策に引き続き全力で取り組んでいく。

## シンポジウム 15

### リウマチ性疾患合併感染症の新展開

#### 1. リウマチ性疾患における感染症リスクの層別化

東京医科歯科大学医療イノベーション推進センター<sup>1)</sup>、東京医科歯科大学医学部附属病院感染制御部<sup>2)</sup>、東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科<sup>3)</sup>

小池 竜司<sup>1)2)3)</sup>

リウマチ性疾患とは、筋骨格系に痛みや運動制限をきたすことがある疾患の総称である。リウマチ性疾患には多様な疾患が含まれるとともに、多面的な再分類が専門外医師の適切な理解を妨げている可能性は否めない。1942年に Klemperer が提唱した結合組織疾患 (膠原病) は、あくまで罹患主体を結合組織と考える病理的な視点であった。その後病態の研究が進み、多くの疾患に自己免疫現象が寄与していることが明らかになり、病態に基づく自己免疫疾患という分類が発生した。さらに類似の病態や症候を呈する疾患が逐次報告され、Klemperer が提唱した6疾患 (古典的膠原病) の関連疾患ないし類縁疾患として付加されていった。こうしてリウマチ性疾患は、自己免疫疾患と大き

く重複するが、多様な病態や症候を含む複雑で境界不明瞭な疾患領域となった。自己免疫疾患の治療においては、異常な免疫応答を鎮静化させる抗炎症、免疫抑制治療が主体であり、特に副腎皮質ステロイドが重要な役割を果たしてきた。しかし多くの患者が軽快と増悪を反復することから、長期治療に伴う感染症合併リスクの増大が認識されてきた。さらに近年では副腎皮質ステロイド以外の免疫抑制薬や新たに開発された分子標的型薬剤が標準治療レジメンとして使用されるようになり、感染症合併リスクは増大し複雑化している。こうした理由から、リウマチ性疾患における合併感染症の診療では、リウマチ性疾患に関する専門的知識を踏まえた上での感染症診療に関する適切な理解が必要である。リウマチ性疾患の感染症リスクを考える上で、それぞれのリウマチ性疾患に関連する重要な因子は以下の三つに大別できる。1) 疫学的特徴各リウマチ性疾患は、特有の疫学的特徴を有する。例として全身性エリテマトーデス (SLE) は生殖可能年齢の女性に好発することはよく知られている。いっぽうで、抗好中球細胞質抗体関連の顕微鏡的多発動脈炎 (MPA) は、高齢者に好発し、疾患によって大きく異なる。2) 罹患重要臓器の特徴リウマチ性疾患は筋骨格系の症状や皮膚症状を伴うことが多いが、深部臓器としては、血管に富む肺と腎臓に病変が及ぶものが多い。重要臓器が原疾患で障害されることで、患者の生命リスクは高まるとともに治療方針に大きく影響する。また、全身性自己免疫疾患では、疾患自体によって正常な免疫応答が損なわれることとなり、免疫不全に伴う感染症リスクも考慮する必要がある。3) 標準的治療薬の特徴副腎皮質ステロイドは局所バリア機能、細胞性免疫、好中球機能など多様な免疫応答に影響して感染症リスクを増加させることが明らかになっている。疾患によっては免疫抑制薬や血液浄化療法などの非薬物治療が併用される場合もあり、それぞれが感染症リスクの部位、質、強度に大きく影響する。さらに開発が進んでいるサイトカイン、細胞表面分子、細胞内シグナル伝達分子などを標的とする薬剤には、特有の感染症リスクが存在する可能性がある。演者は疾患ごとに異なるこれらの因子を勘案することにより、リウマチ性疾患の感染症リスクを層別化することを試みた。感染症の診療では、経験的治療の開始時点において患者のリスク評価が重要であり、層別化によって迅速で明解な判断が可能になる。多様な疾患や病態が混在するリウマチ性疾患では、感染症の罹患および重症化のリスクを画一的に考えるのではなく、患者ごとの適正な判断を行うための手段として、リスクの層別化という概念を提示したい。

#### 2. JAK 阻害薬の感染症リスク—ウイルス再活性化について—

埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科

天野 宏一

JAK (Janus Activated Kinase) はサイトカインやホルモンの受容体の細胞内部分に会合している分子である。そ

の機能は、転写因子であるSTATをリン酸化し、リン酸化されたSTATの核内へのシグナル伝達を介して細胞の機能（新たなサイトカインの産生など）が発揮される。関節リウマチ（RA）の治療において、炎症性サイトカイン（特にIL-6）阻害が劇的な効果を示してきたが、IL-6の細胞内シグナル伝達にJAKが関わっており、JAK阻害薬の強力な抗炎症作用によりRAへの劇的な効果が示され、2013年に初めてのJAK阻害薬としてtofacitinibが承認された。その後2017年にbaricitinibが承認、さらに3剤が治験中でJAK阻害薬がRA治療の中心となるかもしれない。また、乾癬や潰瘍性大腸炎など他の炎症性疾患でもtofacitinibの有効性が示されており、将来それらの疾患にも使用される可能性がある。TofacitinibはJAK1とJAK3を強く阻害することから、IL-2などcommon $\gamma$ 鎖を介したシグナルが抑制され、T細胞内やNK細胞の分化が障害されるため、易感染性がある。さらに1型interferonのIFN $\alpha/\beta$ 、2型interferonのIFN $\gamma$ のシグナルも障害されることからウイルス感染に対する免疫応答が障害される。実際tofacitinibの臨床試験において、約5%に帯状疱疹が発生し、その10%が入院や点滴の抗ウイルス薬を必要としたと報告されている（Arthritis Rheum 2014; 66: 2675）。中には髄膜炎や、Ramsay Hunt症候群などの重症合併症を伴うものも報告されており（Mod Rheumatol 2015; 25: 514）、帯状疱疹の防止対策が求められている。ウイルス感染の防止策としてワクチンがあるが、現在は帯状疱疹のワクチンは弱毒生ワクチンであり、ステロイドやメトトレキサートなどの免疫抑制薬投与下では原則禁忌で使用できない。2016年に水痘帯状疱疹ウイルスのglycoprotein Eのリコンビナント蛋白を用いたワクチンが開発され、70歳以上の高齢者を対象に臨床試験が行われた。その結果、帯状疱疹の発生率は1,000患者年あたり0.9と対照の9.2に比し10分の1で、発症予防効果が認められた（NEJM 2016, 375: 1019）。今後このようなワクチンが使用できるようになれば、JAK阻害薬使用患者で帯状疱疹の発生を減らすことが期待される。その他のウイルスの再活性化に関しては、JAK阻害薬使用患者でEBウイルス、サイトメガロウイルス、JCウイルスなどが増加するという報告は現時点ではないが、今後注意して見守っていく必要がある。B型肝炎については、他の免疫抑制薬や生物学的製剤の使用時と同様、使用前に十分なスクリーニングを徹底しているため、現時点でJAK阻害薬の使用例で劇症肝炎の報告はないが、引き続き注意する必要がある。

### 3. リウマチ性疾患患者の市中肺炎と院内肺炎

弘前大学大学院医学研究科呼吸器内科学

田坂 定智

関節リウマチ（RA）への生物学的製剤の導入などにより、リウマチ性疾患の治療が変貌する一方で、免疫抑制療法に伴う種々の感染症の合併が問題となっている。RA患者の入院理由として肺炎が最多であるように、呼吸器感染症は頻度が高く、またしばしば重症化するため、早期診断

と適切な治療が重要である。リウマチ性疾患における呼吸器感染症の診断を困難にしている要因として、リウマチ性疾患の多くが間質性肺炎や肺出血などの呼吸器病変を合併することが挙げられる。これらの呼吸器病変は関節症状などの活動性とは関係なく生じることが知られている。またメトトレキサート（MTX）や生物学的製剤などによる薬剤性肺炎も知られており、そのような非感染性呼吸器病変との鑑別も問題になる。RAやSLEは、それ自体が感染症の危険因子であるが、治療薬や合併症なども危険因子となる。RA患者における肺炎の危険因子として最大のもの、プレドニゾロンであり、1日投与量が5mg以下でも肺炎の発生を増加させる。MTXや生物学的製剤が肺炎の危険因子になるかについては、一定の結論が得られていない。RAに対する生物学的製剤は、TNF- $\alpha$ を阻害するもの、IL-6を阻害するもの、T細胞活性化を阻害するものに大別されるが、いずれの製剤も抗炎症作用に加え免疫抑制作用をもち、潜在化した感染症を再活性化することなどにより日和見感染症を発症させる。TNF- $\alpha$ は細胞内に寄生する抗酸菌やレジオネラなどの防御に重要であり、肉芽形成にも重要な役割を果たしている。TNF- $\alpha$ はマクロファージなどの細胞表面に膜結合型として発現し、TNF- $\alpha$ 変換酵素（TACE）により切断されて細胞外液中に可溶性TNF- $\alpha$ として遊離してくる。主として感染防御には膜結合型が関与し、過剰な炎症反応には可溶性TNF- $\alpha$ が重要な役割を果たすと考えられている。TNF- $\alpha$ 阻害薬は抗体製剤（インフリキシマブ、アダリムマブ）と受容体製剤（エタネルセプト）とに分けられるが、抗体製剤は膜結合型TNF- $\alpha$ を発現しているマクロファージの機能を阻害するので、一般に受容体製剤に比べて感染症のリスクが高いとされる。TNF- $\alpha$ 阻害薬は他の生物学的製剤に比べて結核などの抗酸菌感染を発症・増悪させやすい。また同じ細胞内寄生菌であるレジオネラについても、その増殖抑制にTNF- $\alpha$ が重要な役割を果たしている。事実、生物学的製剤使用中の患者がレジオネラに感染する相対危険度は一般人口の20倍とされる。RA患者の肺炎の原因微生物がRA患者以外と異なるかは不明だが、緑膿菌の頻度が高い可能性が指摘されている。生物学的製剤が投与されているRA患者と投与されていないRA患者とで肺炎の原因微生物が異なるかについても明らかにされていない。生物学的製剤投与中の患者を含め、外来で加療されているRA患者に発症した肺炎は市中肺炎ではなく医療・介護関連肺炎として扱われることが多い。想定される原因菌としては、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、緑膿菌などの一般細菌に加え、非定型病原体やインフルエンザウイルスがある。また高齢、ステロイド治療、既存の肺病変のあるRA患者では、生物学的製剤の使用に関係なく、ニューモシスチス肺炎（PCP）の合併に注意が必要である。リウマチ性疾患など非HIV患者のPCPは急激に発症する一方で肺内の菌量が少ないため、診断が困難なことが多い。高用量のステロイド治療を受けているリウマチ性疾患患者にはST合剤などによる

PCPの予防が推奨されるが、具体的な適応や投与期間についての指針はない。ここではRAをはじめとするリウマチ性疾患における呼吸器感染症の発症機序や特徴、診断、治療について、最近の知見を交えて述べるとともに、現状の問題点や今後の方向性について考察したい。

#### 4. 骨軟部組織感染症—関節リウマチのリスクと対策—

兵庫県立加古川医療センターリウマチ膠原病センター 整形外科

中川 夏子

関節リウマチ (RA) では、感染症が問題となることが多く、その中でも骨軟部組織感染症は重要である。元々、骨や関節は感染に強くないが、RA では特に骨の脆弱性・軟部組織や皮膚の菲薄化があり、条件が良くない状況にある。今回、RA の骨軟部組織感染症について、またそのリスクと対策について考察する。RA の薬物治療が近年飛躍的に進歩を遂げ、アンカードラッグであるメトトレキサート (MTX) や生物学的製剤、分子標的 low molecular weight 化合物などが多く使用されるようになり、免疫が抑制されることが多くなり、感染症がさらに懸念されるようになってきた。RA 治療薬の中には、使用中に感染兆候がわかりにくくなることもあるため、その点でも注意が必要となる。そして副腎皮質ステロイド (PSL) を使用せざるを得ないこともまだ多く、この点も感染症に影響すると思われる。蜂窩織炎などの軟部組織の感染もよくみられ、悪化してしまうこともある。また異物などが創部に存在すると感染が生じやすくなり、治りにくいという問題となりやすい。RA における整形外科手術の必要性・重要性は、従来と同様今後も持続すると思われる。薬物治療の進歩により、手術はなくなるのではないかという意見もあったが、現在のところ減少する可能性は否定できないものの完全になくなることはなく、手術によっては逆に増加する可能性もあるとされている。例えば、手指・足部などの小関節手術などは増加していると言われている。その整形外科手術を考える上で、先に述べた薬物治療との関連もあり、感染症の問題も大きくなっていく。このため周術期管理が重要となる。日本整形外科学会、日本骨・関節感染症学会からは、骨・関節術後感染予防ガイドラインが出されており、術後創部感染 (SSI) の疫学的事項や術前・術中・術後に至る周術期全般の感染予防策、またサーベイランスに関してクリニカルクエストを設け、新たなエビデンスを加えて推奨 grade が定められている。しかしこのガイドラインは、RA に限定されたものではなく、一般的な整形外科手術に関する内容となっている。日本リウマチ学会から出されている関節リウマチ診療ガイドラインでは、手術に関しては、各関節の人工関節置換術が推奨されることと、生物学的製剤下の SSI や創傷治療遅延への注意について推奨されることが述べられている。周術期の薬物使用の中止や延期についても議論が多い。メトトレキサート (MTX) 診療ガイドラインでは、整形外科予定手術の周術期において MTX は継続投与できるとされているが、整形外科予定手術以外の手術や 12mg/

週超の高容量投与例における手術の際には個々の症例のリスク・ベネフィットを考慮することとなっている。生物学的製剤についてはその半減期等を考えて中止や再投与を行うので、例えばインフリキシマブでは 8 週投与であればその間の 4 週目で手術が計画されることとなる。しかし、周術期における薬物の中止や投与延期は、関節症状の増悪につながることもあり、エタネルセプトなど半減期が短い薬剤では比較的短期間で再開する方がよく問題もあまり生じないという意見もある。MTX 同様、生物学的製剤でも中止や再開についてリスク・ベネフィットを考慮すべきである。異物の存在が感染を生じやすくまた治りにくくするため、人工関節の感染は、患者にとっても医療者にとっても非常に大きい問題となる。近年、RA 人工関節に関するガイドラインも出されており、注目していきたい。RA における骨軟部組織感染症については、薬物治療の進歩の中で、周術期の問題も含め今後も重要であり、そのリスクを十分理解し対策を考慮する必要があると思われる。

#### 5. リウマチ性疾患におけるウイルス再活性化

香川大学医学部内科学講座血液・免疫・呼吸器内科学

土橋 浩章, 亀田 智広

近年の臨床免疫学の進歩により膠原病を含む自己免疫疾患の治療はめざましく進歩を遂げている。中でも関節リウマチ治療は生物学的製剤を含む新規治療薬の開発と Treat to target を軸とした治療戦略の進歩により劇的な変化を遂げた。しかしながら全ての RA 患者に同様の治療戦略を適用することは出来ない。EULAR Recommendation の Overarching principles にも記載があるとおり “Treatment of decisions are based on disease activity and other patient factors, such as progression of structural damage, comorbidities and safety issues.” と個々の症例における comorbidities に注意を払う必要がある。治療に際して用いられる免疫抑制薬、bDMARDs, tsDMARDs の使用で新たな合併症の出現が懸念されるようになった。それぞれの薬剤治療下にて共通する合併症に加えて、特徴的な合併症も認知されている。なかでも TNF 阻害薬やリツキシマブを中心とした生物製剤治療中の B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染症と tsDMARDs 治療下における HZ (herpes zoster) ウイルス感染症は重要な問題となっている。HBV の既往感染ないしはキャリア患者における免疫抑制療法施行時には HBV 再活性化に留意する必要がある。HBV の再活性化はキャリアからの発症と既感染からの発症の二つに分けられる。既感染からの再活性化は de novo B 型肝炎と呼ばれる。日本リウマチ学会からも「B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」が策定され、治療前の血清学的なスクリーニングの重要性と対策が啓発されている。HBV の再活性化に影響をおよぼす免疫抑制療法には、csDMARDs, 中等量以上のステロイド、免疫抑制薬および生物学的製剤が該当し、これらの薬剤を投与する場合には十分な注意が必要である。

また水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) の再活性化によって引き起こされる帯状疱疹も患者の QOL を大きく損なう重要な合併症である。HZ の合併リスクは tsDMARDs 治療時に有意に増加する事が認知され、我が国での頻度が高い。生物製剤治療下での帯状疱疹の発症率は有意な差はないが、tsDMARDs である JAK 阻害薬治療下では生物製剤治療下と比較して合併リスクが有意に高い。またサイトメガロウイルス感染症も免疫抑制療法下においては常に注意しておくべき合併症である。これらのウイルス再活性化に伴う合併症はリウマチ専門医が治療に携わる全ての疾患において重要な問題である。HBV 再活性化のエビデンスは TNF 阻害薬については担保されるもののトシリズマブやアバタセプトなど他の生物製剤や tsDMARDs においては十分ではない。また VZV の再活性化においては現状を把握し、今後の対応策を速やかに講じる必要がある。本シンポジウムではこれまでのデータを整理しつつ、免疫抑制療法下におけるウイルス再活性化について議論したい。

## 6. リウマチ性疾患患者の感染予防

産業医科大学病院感染制御部

鈴木 克典

リウマチ性疾患患者に対して特別な感染予防策が必要なのか？これは刺激的な命題である。演者は、特別な感染対策が必要であると主張する。通常の感染予防策は、病原微生物によって規定される感染予防策である。MRSA であれば、接触感染予防策、インフルエンザであれば、飛沫感染予防策、結核であれば、空気感染対策などである。これらの感染予防策は宿主の要因によって異なるのか？

リウマチ性疾患の病態生理が、自己免疫的な機序によって発生する。様々なレベルの免疫細胞の機能が低下、もしくは、障害されている。易感染状態の宿主に発症する感染症は、好中球減少、細胞性免疫の障害、液性免疫の障害、物理的バリア機能の障害などで発生する感染症の原因菌が異なることが知られている。ステロイドや免疫抑制薬を使用するリウマチ性疾患患者においては、細菌だけでなく、ウイルスや真菌など幅広く感染症を考えておく必要がある。

リウマチ性疾患患者とリウマチ性疾患以外の患者を比較すると、上記の観点を考慮するとリウマチ性疾患の患者を病棟管理する際には、より細やかな感染予防策をとる必要がある。

### シンポジウム 16

#### ガイドラインから読み解く敗血症診療の最前線

##### 1. 敗血症の早期発見と市民啓発

国立成育医療研究センター病院集中治療科

中川 聡

日本の死亡統計によると、敗血症での死亡は、年間1万人程度である。しかし、がんなどの基礎疾患を有している敗血症で死亡する患者は、敗血症死亡に分類されない。このような他の疾患に敗血症を合併して死亡した患者も含めると、敗血症死亡は年間10万人程度いるのではないかと

推計される。このように敗血症は common disease ではなく、その症状が多彩であることにより、診療に時に認識が遅れる。

敗血症は、新定義 (Sepsis-3) では「感染症によって重篤な臓器障害が引き起こされる状態」とされる。この臓器障害を早期に発見するツールとして、qSOFA が提案された。これは、感染症が疑われる患者で、多呼吸、低血圧、意識障害の3項目のうち2項目あれば敗血症の発生を疑って、臓器障害の有無と程度を評価しようというものである。

一方で、日本でも浸透しつつある概念として、rapid response team (RRT) や rapid response system (RRS) というものがある。これは、バイタルサインを中心とした評価項目により、入院中の患者で急変しうる人を早期に検出して、急変、ひいては死亡を防ごうという試みである。この RRT を起動するツールとして Early Warning Score がある。イギリスでは、全国的に共通に使用できる National Early Warning Score (NEWS) を設けている。RRT や RRS は敗血症に特化したものではないが、院内急変の理由の一つとして敗血症が重要であると考えると、敗血症のスクリーニングにも使用しうる。最近、上記の qSOFA と NEWS を含む様々なツールを比較して、どの仕組みを使うと早期に敗血症を発見できるかを検討する研究が増えている。さらには、電子カルテに入力されている、あるいは、自動的に取り込まれている情報を統合して、急変予測をするツールも開発されている。

敗血症は、その症状が多岐にわたり、市民にとっては、なかなか認識しにくい疾患である。心筋梗塞であれば、胸痛といった症状、心電図上の変化、troponin というバイオマーカーから、診断される。一方、敗血症は、患者自身の気づきが遅れたり、家族が気づくのが遅れたり、また、医療機関での診断が遅れたり、といったことが重なると重症化する。もし、生存できたとしても、重症疾患の罹患後に高頻度で発生する種々の精神的・身体的機能不全を有した状態になりうる。これらは、post-intensive care syndrome (PICS) と呼ばれる。

このような敗血症の初期症状、重症化しやすいこと、さらには長期的には支援を必要とする PICS を引き起こしうること、といった特徴を一般市民に伝達することが重要である。そのうえで、この敗血症を国民的な解決すべき課題として認識し、医療政策として、早期受診行動、早期診断、重症患者の適切な治療、さらには長期支援という一連の医療システムの改善に結び付ける必要がある。

##### 2. 敗血症マネジメントにおける抗菌薬治療

医療法人鉄蕉会亀田総合病院集中治療科

林 淑朗

日本版敗血症ガイドライン 2016 では、抗菌薬治療に関して以下の6つの推奨・意見を提示した。

1. 敗血症、敗血症性ショックに対して、有効な抗菌薬を1時間以内に開始する (エキスパートコンセンサス/エビデンス無し)。

2. グラム陰性桿菌感染症を念頭に置いたルーチンの抗菌薬の併用療法をしないことを推奨する (1B).
3. 侵襲性カンジダ症の複数のリスク因子のある敗血症, 敗血症性ショックに対して, 通常の抗菌薬に加えて抗カンジダ薬を投与することを考慮する (エキスパートコンセンサス/エビデンス無し).
4. 敗血症, 敗血症性ショックの患者に対してβラクタム薬の持続投与または投与時間の延長を行わないことを弱く推奨する (2B).
5. 敗血症, 敗血症性ショックの患者に対する抗菌薬治療において, デエスカレーションを実施することを弱く推奨する (2D).
6. 敗血症, 敗血症性ショックにおける抗菌薬治療で, プロカルシトニン値を指標に抗菌薬の中止を行うことを弱く推奨する (2B).

抗菌薬治療は敗血症マネージメントの中核であるにもかかわらず, 質の高いエビデンスは極めて限定的である. しかし, 近年になって敗血症マネージメントにおける抗菌薬治療を科学的に追求する試みは活発になっており, 今回提示した意見・推奨も近い将来においてすら流動的である可能性がある. 本講演では, 本ガイドラインを踏まえ, 本ガイドライン出版後の重要な知見を紹介し私見も加えたい.

### 3. 敗血症コントラバーシャル治療の現状と考え方

広島大学大学院医歯薬保健学研究科救急集中治療医学

志馬 伸朗

2016年に敗血症の新しい定義 (Sepsis-3) が報告され, 2017年にはこの定義を取り入れた敗血症診療ガイドラインの改訂版が国内外で相次いで公表された.

日本のガイドラインはMindsシステムに, 海外のガイドラインはGRADEシステムに則り, いずれも厳密な手法により作成された客観性と科学性に優れたガイドラインである.

ガイドラインの内容は多岐にわたり, ほぼ重症患者の診療そのものを網羅していると思われる. 大きくは, 1) 定義と診断, 2) 根本となる感染症そのものへの診断と治療, 3) 臓器不全の根底となる循環不全に対する初期蘇生, 4) 臓器補助, 全身管理を含む補助療法, に分けられる.

なかでも, 補助療法については, 以前より議論が続いている分野である. また, 国内外のガイドラインにおいて, 推奨方向性が異なりやすい分野でもある. 本講演では, この補助療法=コントラバーシャル治療にあえて焦点を当て, ガイドラインの推奨とその背景, 国内外の差違, 及び今後の研究や診療の方向性について議論してみたい.

主として以下の点を, 取りあげる予定である.

1. ステロイド
2. 血液浄化療法
3. 免疫グロブリン
4. 抗DIC治療

### 4. 敗血症ガイドライン, 小児関連のトリセツ

兵庫県立こども病院感染症科

笠井 正志, 伊藤 雄介

#### 1. 小児敗血症に関する「ガイドライン」の変遷

「敗血症および敗血症性ショックの国際コンセンサス定義第3版 (Sepsis 3)」が2016年2月にJAMA誌に掲載された. そこには小児に関する記載はない. "Surviving Sepsis Campaign 2012" (SSCG 2012) には小児関連した項目として「Pediatric Consideration」として独立していたが, 同年に日本救急医学会より発表された日本版敗血症診療ガイドライン (2013年) には小児の記載はなかった. そこで日本集中治療学会小児集中治療委員会によって, SSCG 2012を参照しかつ現実的な日本の状況を勘案して作成されたのが, 「日本での小児重症敗血症診療に関する合意意見」(2014年)である. そして「日本版敗血症診療ガイドライン 2016」が日本集中治療医学会と日本救急医学会によって合同作成 (2016年) され, 小児が独立した項目として置かれている. また日本感染症学会と公益社団法人日本化学療法学会からも「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—敗血症 2017—」が抄録執筆現在 (2017年10月末日) パブリックコメント募集を終えた段階で, そこにも小児の項目が含まれている. まさにガイドライン百花繚乱時代の幕開けである.

#### 2. これらのガイドラインとSIRSの問題点

そもそも小児における敗血症の定義がはっきりしていないことが問題である. 2005年のGoldsteinらによる感染症によって惹起された全身性炎症反応症候群 (SIRS) を「敗血症」とし, 臓器機能障害を伴うものを「重症敗血症」とするのか, もしくはSepsis 3 (2016) による敗血症の定義である「臓器障害を伴う感染症」を採用すべきなのかどうか, はっきりしておらず, 現時点では, エキスパートコンセンサスを含む明確な定義変更の動きは確認されていない. 「SIRS」を臨床的に利用することには, かねてから基準値やその有用性について問題視されている. しかし, いますぐ「SIRS」を本邦の小児領域から捨てるべきではないというのが, 筆者の個人的な見解である. 小児敗血症はrefractory shockが早期死亡の主因である. よって, 敗血症診療で最も重要な点は早期に「敗血症と気付く, もしくは疑いを持つこと」である. 本邦の小児医療現場において, バイタルサインの重要性は認知されつつある. しかし, バイタルサインの逸脱が敗血症の可能性を示唆するという臨床的に重大な意義が十分認知されているとはいいがたい現状がある. よって, バイタルサインの重要性を教育啓発して上で, SIRS基準を便宜的に利用することはまだまだ必要だと考える. Sepsis 3で示されるqSOFAのような, 簡便でかつ臨床データの集積と解析からその有用性が証明された基準ができるまでの期間 (移行期) は, SIRS基準は「捨てずに修正しつつ」使うことも必要だと考える.

「日本版敗血症診療ガイドライン 2016」はClinical Question (CQ) 形式で構成されている. 小児敗血症そもそも

臨床的エビデンスが乏しいため、小児敗血症の診療全体を網羅することは目的とはされず、CQ設定もエビデンスが比較的充実しているものやエキスパートによる臨床的重要度の判断から選択されている。その結果、一般小児診療現場の医師が一番知りたいであろう抗菌薬を含めた抗微生物薬に関する記載はなく、恐らく小児敗血症診療に慣れたエキスパート以外には、なかなか「手に取りがたい」と想像される。ガイドラインを出したが、実際本当に利用されているのか、という視点を持つこともガイドラインの作り手には求められる。ガイドラインは作って終わりではなく、使われて検証されることが大切である。本邦における小児敗血症は初期察知と初期治療がいまだに不十分で、それらに対する啓発が重要という観点からも、重症診療を担当する医療だけではなく、一般病院の小児科医（特に若手）、外来プライマリケアを担当する医師（外来小児科医、家庭医）の視点も十分に考慮することが、今後の改訂に際しては重要なポイントになる。

#### ワークショップ1

あなたの日常診療を科学にしよう Accepted Paper Session—臨床研究の着想から論文アクセプトまで成功体験を共有する—

#### 1. 臨床研究の着想から論文執筆・投稿・掲載まで

愛知医科大学大学院医学研究科臨床感染症学

三嶋 廣繁, 山岸 由佳, 小泉 祐介

1990年代の行政改革の機運が高まり、私立大学だけではなく国立大学でさえ運営にあたって効率化が求められるようになった。2004年には国立大学が法人化されたが、国の財政難も背景にあり、運営交付金が前年比で1%ずつ削減されるようになった。さらに、2016年からは国立大学を地域貢献型、全国的な教育研究型、世界で卓越した教育研究型に分けて、運営交付金の一部を再配分する試みも始まっている。一方、私学の学校法人会計に中長期的に教育研究を維持できるように資産を組み入れる基本金制度があるように、国立大学法人に関しても2016年度からはじまった指定国立大学法人制度は、既存の資産や子会社を用いた事業展開も可能としておりいわゆる改革も進められている。科学研究費助成事業などの競争的資金は増加傾向にあるが、科学研究費等は将来にわたって獲得できる保証がなく予測ができないため長期雇用する人件費などに使用できないこと、申請した研究テーマ以外に使用できないなどもあり若手研究者の育成に少なからず支障も生じている。このような背景もあり、教育・診療・研究を柱とする大学でさえ十分な研究費が捻出できない時代となり、研究遂行にあたって外部資金の獲得が重要なファクターとなってきたのは周知の事実である。しかし、感染症領域に関しては、新薬創成の停滞傾向が強いはかりか、後発品の使用推進という国策もあって、企業からの研究費助成も極端に減少し、外部資金源が減少したという領域に特徴的な側面もある。また、研究は、じっくりと腰を据えて実験し短期的成果を求めないタイプの研究、テーマを決めて行い短期的成果を

期待するタイプの研究の大きく2つのタイプに大別できる。臨床に立脚した研究は後者のタイプが多いと推察され、研究するに至る着想が重要なファクターになる。本ワークショップが臨床研究の着想から論文執筆・投稿・掲載までを再考する機会になれば幸いである。

#### 2. 臨床課題解決を目指した基礎研究—感染症態におけるIL-36 cytokinesに着目して—

東北大学大学院医学系研究科総合感染症学分野

青柳 哲史

ヒトの「感染症」は病原微生物とヒトの応答機構との相対的な問題で、生態反応の一つの現象である。感染症分野の基礎研究で、微生物の病原性や耐性遺伝子、バイオフィーム産生など微生物に焦点をあてた研究、微生物に対する宿主応答に着目し感染症の病態の把握、ワクチンの開発などの研究がある。どのようなアプローチ方法を用いて研究を行っているか最終的なゴールは、多くのヒトの生を救うことに繋がると考える。感染症内科医として実臨床を行っている者として研究を行うにあたり、臨床現場で観察された事項の中に研究テーマを見つけ基礎的な研究アプローチで解決する。あるいは、他領域の研究を含め基礎的な研究で得られた知見の臨床応用を意識した研究を行う。すなわち physician scientist を目指して研究を行ってきた。具体的に、感染症の重症病態のひとつである急性肺傷害や敗血症をテーマに、マウスモデルを用いた重症化メカニズムの解明と新規治療法の開発、微生物の病原性解析によるヒトの感染症態の解明を行ってきた。一方で、臨床研究と基礎研究は20世紀後半から目指す方向性がやや異なってきた印象があり、それは論文の書き方にも反映していると考えられる。New England Journal of Medicine や Lancet を代表とする臨床系の論文の多くが Introduction-Methods-Results-Discussion の順番で書かれることが多く、どのような患者群を対象に、どのような手法を用いて何を明らかにしたいのかを中心に展開され、Methods が非常に重要と考える。一方、Nature や Science など基礎系論文は Introduction-Results-Discussion-Methods の順番で書かれることが多い。明らかにしたい大きな研究目標を提示し、自ら小さな目的・問題点を設定し、それらを順番に明らかにし積み重ねゴールに至る方法がとられ、良くも悪くも新規性とストーリー・論理展開に重みが置かれる傾向にある。しかし、この基礎的な考え方自体は、ひとりの患者を目の前にした時、その患者のもっている問題点をひとつひとつ明確にし、それらの解決方法を模索し最終的なゴールである治療に導くという点で非常に参考となる考え方でもある。我々は、近年発見された IL-1 like family cytokines のひとつ IL-36 cytokines に着目し、Influenza virus や緑膿菌呼吸器感染モデルマウスを用いて微生物の排除・肺の組織傷害における本 cytokines の関与を明らかにした (Mucosal Immunol 2016, PLoS Pathogens 2017)。これまで、IL-36 cytokines の疾患への関与は炎症性皮膚疾患のひとつ乾癬や炎症性腸疾患で基礎的・臨床的な研究

が進んでいたが、呼吸器感染症を含めた感染症領域においては研究がスタートしたばかりである。そこで、本講演では上記論文を例に取り、「Influenza virus や緑膿菌の呼吸器感染において IL-36 cytokines がどのような意義をもっているか」という大目標を提示し、どのように自ら小さな目的・問題点を設定し、最終的にひとつのストーリーを作っていくかという流れを教示したいと思います。加えて、基礎研究を通して臨床を診る、あるいは臨床を通して基礎研究を見る面白さを伝えることが出来ればと考えております。

### 3. 臨床現場での疑問をどう研究につなげるか？—From Bedside to Bench—

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

齋藤 昭彦

実際の臨床現場において、患者の臨床像から湧いてくる疑問は尽きない。その疑問に対して、仮説を立て、それを検証していく研究は、“Bedside to Bench”の流れである。またそこで得られた結果から、更なる仮説をたて、研究を進め、実際の患者の病態生理の理解、診断、治療、予防に役立てることができれば、“Bench to Bedside”の研究も可能となる。私は、発熱した新生児の中で、非典型的な手掌と足底の発疹をきたす症例に注目し、その当時、欧州を中心に流行していた新興感染症であるヒトパレコウイルス 3 型 (HPEV3, human parechovirus type 3) の感染症であることを同定した。また、HPEV3 の脳髄膜炎症例では、予後が悪く、死亡する症例も報告されており、近年、認知度が上がっている疾患である。当教室では、リアルタイム PCR を用い、小児の重症感染症の前方視的サーベイランスを行っているが、2014 年にはその流行を感知し、患者の検体収集を積極的に行い、その精細な臨床像を報告した。また、幾つかの型があるヒトパレコウイルス感染症の中で、3 型だけが新生児、早期乳児だけに重症化するのかという疑問に対して、母親からの移行抗体が重要な役割を果たすという仮説を立てた。その仮説を証明するため、正期産児の臍帯血における抗体価を測定し、約 40% の児でその特異的抗体価が低値または陰性であり、また、実際に発症した児の発症時の抗体価は低値または陰性であった。以上より、HPEV3 に対する抗体の重要性が明らかとなった。一方で、なぜ、通常は外との接触が少ない新生児、早期乳児に HPEV3 が感染するのかという疑問に対して、同胞がその感染源が重要であるという仮説を立てた。その仮説を証明するため、感染児の同胞の便を収集し、同胞の症状の有無に関わらず、遺伝子型の一致した HPEV3 を検出し、その感染源となりうることを証明した。この研究は、更に両親を含めた家族内の評価にも広がっている。一方で、なぜ HPEV3 だけが、異なる病態を新生児、早期乳児にきたすのかという疑問に対しては未だ答えが出ていない。また、有効な治療は見つかっていない。HPEV3 のヒト宿主のレセプターの同定や治療薬の検討について更なる研究が必要である。“Bedside to Bench”の研究は、臨床医の発想が

必要で、臨床医しかできない研究である。実際の臨床現場には、多くの疑問が残されており、我々臨床医には、それらに答える使命が課せられているともいえる。

### 4. Clinical Question から RCT の企画・立案・実施・論文化までの経験

国立病院機構京都医療センター外科・感染制御部

畑 啓昭

【背景】手術部位感染 (SSI) は、大腸手術の 11.7~14.6% (JANIS 2016 年) に生じるとされており、決して少ない割合である。SSI が生じると患者 QOL だけでなく、医療者の負担、医療費、入院期間の増加を招くため、SSI の予防は重要な課題である。抗菌薬は SSI 予防の有効な手段の 1 つであるが、確固たる投与方法は定まっていなかった。2003 年の日本のアンケート調査では、90% 以上の手術で術後 48 時間以上抗菌薬が投与されていた。一方、当院では腹腔鏡手術を早期から標準治療として行っており、翌日には食事を開始、術後早期に輸液を終了するパスを使用しており、術後に抗菌薬を使用せず、さらに SSI を減らせるような新たな予防投与方法が腹腔鏡大腸手術の時代には必要であると感じていた。

【新たな投与方法の候補】(1) 術後 3 日間の抗菌薬投与方法 (日本の当時の標準)、(2) 前日カナマイシン (KM)+エリスロマイシン (EM) 内服+術直前・術中セフメタゾール (CMZ) 投与方法、(3) 術直前・術中 CMZ 投与方法 (IV 法)、(4) 前日 KM+EM 内服のみ、(5) 前日 KM+メトロニダゾール (Met) 内服+術直前・術中 CMZ 投与方法 (Oral/IV 法)。これらの投与方法の SSI 発生割合を検討した結果、Oral/IV 法が有効な新たな投与方法になりうると考えた (畑他、日本外科感染症学会雑誌 2011)。

【PICO】Patient: 腹腔鏡下大腸切除術予定の患者、Intervention: Oral/IV 法による予防投与、Comparison: 世界の標準である IV 法、Outcome: SSI の発生が減少する、として、Oral/IV 法の優越性を検証する RCT を企画した。

【統計的考察】SSI の発生割合を、IV 法: 10%、Oral/IV 法: 4% と設定し、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$  として、必要症例数は 560 名となった。

【RCT の実行】医局関連施設に協力を依頼し多施設での共同研究とした。症例の集積に関しては、医局関連会議毎に試験の進捗情報を発表することで、モチベーションの維持、リマインドを図った。約 5 年の登録期間で 5 病院から 584 名が登録された。

【データ固定】症例報告書の催促やデータ内容の不整合部分の確認作業などに予想以上に時間を要した。

【RCT の結果】SSI 発生割合は、IV 群で 12.8% (37/290)、Oral/IV 群で 7.3% (21/289)、オッズ比 0.536 (95% CI: 0.305~0.940,  $p=0.028$   $\chi^2$  検定) となり、Oral/IV 群の優越性が示された。また、腸炎/下痢の発生割合および C. difficile toxin 陽性割合は、それぞれ IV 群で 3.1% (9/290) と 1.0% (3/290)、Oral/IV 群で 1.4% (4/289) と 0.3% (1/289) であり、減少傾向であった。

【結論】腹腔鏡下大腸手術のSSI予防において、Oral/IV法は、安全で有効な方法であることが示された。

【発表】American College of Surgeons (ACS) 年次総会(2013年ワシントンD.C.)で口演発表を行った。論文は、初めにLancet Infect Disに投稿したが不採択となった。次にAnnals of Surgeryに投稿し受理された(Hata et al. Ann Surg, 2016, PMID: 26756752)。また副次的研究として、結腸・直腸における解析論文も受理された(Goto et al. Int J Colorectal Dis, 2016, PMID: 27604812)。

【当該分野での貢献】2016年に発表されたWHOのSSI予防ガイドライン、2017年ACS/Surgical Infection Societyのガイドライン、2016年の日本化学療法学会、日本外科感染症学会のガイドラインなどで本論文が引用され、大腸術前の機械的腸管処置と経口抗菌薬併用法が見直され推奨される根拠の一助になっている。

【まとめ】SSI予防に対する新規抗菌薬投与方法に関するRCTの経験を報告した。感染症治療あるいは予防の臨床試験ではアウトカムの追跡が短期間でよいものも多く、癌治療の5年生存率を追跡する試験などに比べると、実現のハードルは低くなると思われる。まずは、III相RCTの候補となる新規治療法を求めて、日常臨床の中で多くのClinical Questionを考えることから初めてみてはどうだろうか。

#### 5. 臨床疫学研究の出口戦略—お蔵入り論文ゼロを目指すために—

京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科学<sup>1)</sup>、米国立衛生研究所(NIH)<sup>2)</sup>

新井 康之<sup>1)2)</sup>

血液内科医である私は、感染症を含む合併症の解析を中心に、日本と米国で骨髄移植データベースを用いて臨床疫学研究を行ってきました。独創性の高い臨床疫学研究を行い、出てきた解析結果を正しく解釈するためには、多彩な臨床経験や基本的な疫学方法論の習得が極めて重要です。しかし、「導き出された結論をもとにどう論文を作るか」「さらにその論文をどうやってアクセプトに持っていくか」ということには、出口戦略ともいべき別の技術と経験が必要であると感じています。今回は、「論文を書く」「論文を通す」というところに焦点を当てて、日の目を見ることなく忘却されてしまう「お蔵入り論文」を減らすための現実的な戦略を皆さんと共有したいと思います。

論文を書くという作業は、手間がかかる面倒な作業です。特に最初のうちは不慣れなことも多く、「論文執筆=苦行」と思われる方も多いのではないのでしょうか。そんな効果がわからない苦行を積みより、目の前の臨床だけに集中する方がよほど大切だと、最初は私も思っていました。しかし、データをまとめて論文を書き、それを推敲する作業を通して鍛えられる深い考察力や論理的な考え方は、それ以外の方法ではなかなか身に付けられないと今では感じています。この力は、自分で次の論文を作る時に役立つだけでなく、世の中の数多の論文の中から本当に大切なものを見つ

け出し、それを正しく理解することにも役立ちます。目の前の患者さんに最適な治療を施そうとすれば、この力は不可欠です。となれば、もう論文を書かない理由はありませんね。基本的な臨床能力の習得→学会での症例報告→自施設での治療成績の解析と学会報告、とここまで臨床医としてのキャリアを積まれたのであれば、次のステップである「研究成果の論文化」まで突き進む価値が十分にあると思います。

しかし、頭では分かっている、この苦行をなかなか完遂できないのも事実です。経験上、つまりポイントがたくさんあると感じています。私が臨床疫学研究に興味を持ち始めた10年ほど前はデータ解析が最大の難関でしたが、優れた教科書と統計ソフトのお陰で、最近是比较的簡単にそれは乗り越えられるようになりました。しかし、その結果をもとに実際に論文を書くのは、依然として容易ではありません。さらに、それがアクセプトされるまでには、また数々の試練が待ち構えています。特に最初のうちは、道しるべもなくさまよい、挫折してしまうことも多いでしょう。この挫折感を味わってしまうと、大抵の場合その研究はお蔵入りとなりますし、もう二度と臨床疫学研究には近寄りたくなくなるかも知れません。どうすればこの試練を乗り越えて出口に到達できるのか、ワークショップではこのことをテーマとして、様々な事態に対処する具体的な戦略を、私の(大抵は苦い)経験に照らし合わせて説明します。

一つの論文を完結させるのには、どんなものでもそれ相応の苦労と困難が伴います。全力で取り組んでも、納得がいかない結果に終わることもあります。しかし、決して立ち止まったり、やめたりしてはいけません。臨床研究の立案、データ収集、解析、論文化の過程は、臨床医として知の裾野を広げる必要不可欠なものです。また、世に出た論文は、どこかで誰かの治療に役立つこととなります。これは、目の前の症例に集中しているだけではできないことです。それゆえ、臨床疫学研究を完遂させることは、臨床医冥利に尽きる仕事だといえるでしょう。その達成感を何度か味わえばまた新たな研究の原動力が得られ、さらなる達成感に繋がるという好循環が始まります。今回、「論文を書く」「論文を通す」際の私なりの現実的な戦略をお伝えすることで、「お蔵入り論文」が少しでも減ることにつながれば、そして、一人でも多くの若手の先生が臨床疫学研究を始め、続け、そしてハマるきっかけになれば、大変嬉しく思います。

#### 6. 開業医の立場での臨床研究とその論文化に関する考察

くばがわメディカルクリニック

久手堅憲史

【はじめに】開業医の立場で研究を行うことには困難さを伴う。しかしながら、開業医の先生方の中にも、研究の能力を十分にお持ちの方は多いと推測される。また現在、地域の中核病院で研究・教育に携わりながら、将来的に開業

を考えている先生も少なからず存在するものと思われる。これらの先生方が開業医として積極的に臨床研究に従事することで、我が国の臨床研究の裾野が広がっていくことが期待される。

【開業医による臨床研究】開業医は多くの患者を診療しているが、その多くがコモンディーズであることから、症例報告の対象とはなり難い。また、診療の傍ら、自院の経営に携わり、医師会、学校医、産業保健など種々の活動を兼務しており診療外労働に時間を割かれるという制約がある。一般に研究費等がないため、日常の保険診療の中から、臨床研究の材料を探すことになる。臨床研究には倫理審査が必要なこともあり、開業医にとって敷居が高い状況である。このような理由で開業医による臨床研究には困難さがある。しかし、研究的な視野を持って診療を行うことは、診療自体のレベル向上にも役立つものとする。現在は、医師会で倫理審査委員会の立ち上げ、医師会による多施設共同研究などの新しい展開があり、今後の進展が期待される。

【事例報告】今回、インフルエンザ感染症に着目した。同感染症は、コモンディーズであり、母集団が比較的多い。迅速診断キットによる確定診断が確立されている。地域特性があり、シーズンごとの流行が特徴的なこと等の特徴から興味深い結果が得られることが多い。また、症例を集計する形での検討であれば、診療録を用いて、専ら集計や単純な統計処理等を行う研究に相当することから、倫理委員会の付議を要さない研究となる。また、特に高齢者に対しては、自治体の助成により毎年、ワクチンの定期接種が行われていること、施設入所者は、追跡が容易であるという利点がある。このような点をふまえて、これまでに『夏のB型インフルエンザウイルスによる高齢者施設集団発生事例—沖縄県』(IASR, 36, 209-10: 2015)を論文化した。この例をもとに、開業医としての着想、論文作成等を考えてみたい。

【今後の計画】現在、第87回日本感染症学会西日本地方会学術集会(2017年10月26日)で発表した、『当診療所のインフルエンザワクチン接種者の罹患調査—過去2シーズンの比較検討』の論文化に取り組んでいる。4価インフルエンザワクチンが導入後の2シーズン; 2015~16, 2016~17各シーズンのインフルエンザワクチン接種者各593名および、577名に対し、季節性インフルエンザ罹患の有無について聞き取りを行った。その結果、各々530名と537名から回答が得られた。インフルエンザ罹患患者(検査キット陽性者)は、前シーズンが、A型5名、B型4名であったのに対し、後シーズンでは、A型23名、B型2名と顕著な違いを認めた。これは両シーズンにおける流行ウイルス株の違いに基づくものと考えられ、他施設からの報告と矛盾ないものと思われた。

【まとめ】開業医による臨床研究には、制約や困難さがある。しかしながら、臨床現場からの気付きを論文化することで、臨床研究の新たな発展が期待できるものとする。

## ワークショップ2

### 東京オリンピックに備える！—グローバル化時代の国際感染症にどう備えるか—

#### 1. 国際感染症に備えるための提言—英国から学べること—

長崎大学熱帯医学研究所熱帯医学・グローバルヘルス研究科<sup>1)</sup>、長崎大学病院感染症内科(熱研内科)<sup>2)</sup>

有吉 紅也<sup>1)2)</sup>

英国をはじめとするヨーロッパ諸国は、旧植民地から多くの移民を抱え、熱帯地・低所得国との人の往来が絶えず、古くから国境を越えて持ち込まれる国際感染症の脅威にさらされてきた。イングランド・ウエールズでは、年間約1,500症例のマラリア患者の報告がありこれら国際感染症に対して、経験豊富な英国の感染症専門医らから、わが国が学べることは多い。例えば、ロンドン中心部にあるユニバーシティ・カレッジ・ロンドン(UCL)病院では熱帯病棟(HTD)があり、稀な熱帯感染症であっても診断ができるよう微生物検査室を拡充させている。そして、国際感染症の疑いがある発熱患者であれば、国籍に関係なく無料で診察を受けることができるウオークインクリニックや熱帯感染症専門医による24時間電話コンサルトを早くから設置してきた。教育面では、医学部における熱帯医学教育が充実しており、また、卒後臨床教育の一環としても、ロンドン大学衛生熱帯医学校(LSHTM)とリバプール大学熱帯医学校が、100年以上前から熱帯医学専門医ディプロマ(DTMH)コースを開講している。DTMHの需要は増える一方で、LSHTMは、アフリカ現地のベッドサイドで熱帯医学が研修できるコース(East African DTMH)を新たに開講した。本講演では、国際感染症に備えるための提言として、マラリアなどの検査体制の整備や診療体制の強化の重要性に加えて、特に研修・教育体制の強化を強調した。わが国においても、一般医療従事者への啓発・教育、ガイドライン作成と同時に、国際感染症を経験した感染症専門医や、海外での臨床研修について、関連学会内での認知度をさらに上げる必要がある。演者らは、現在UCLやLSHTMの熱帯感染症専門医らとアジア向けの新たな臨床熱帯医学教育プログラム(DTMH)の立ち上げを計画している。

#### 2. 症例提示

国立国際医療研究センター国際感染症センター/  
総合感染症科

忽那 賢志

2014年の国内デング熱の流行、西アフリカにおけるエボラウイルス病の流行、2015年の韓国におけるMERS(中東呼吸器症候群)の流行、2016年の南米におけるジカウイルス感染症の流行などを経て、世界における新興再興感染症への警戒は高まっている。近年、我が国でも国際化によって外国人観光客の増加が著しく、2016年には2,400万人の外国人が日本を訪れているが、日本政府は2020年ま

で年間4,000万人の外国人観光客を迎え入れることを目標としており今後ますますの増加が予想されている。観光客の増加は経済的なメリットがある一方で、輸入感染症の増加や国内における新興再興感染症の流行の原因となりうる。2020年の東京オリンピックに向けて今後、輸入感染症の増加が懸念されるだけでなく、国内でのアウトブレイクも懸念される。本セッションでは、今後の国内における新興再興感染症の流行に備えるために、当院で経験した教訓的な症例をいくつか紹介し、共有したい。

### 3. 2012年ロンドンオリンピックに英国感染症専門家 はどのように備えたか

Hospital for Tropical Diseases, University College London Hospital<sup>1)</sup>, MSc in Tropical Medicine and International Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK<sup>2)</sup>

Robin Bailey<sup>1)2)</sup>

The talk will focus on the management of infection risks as part of 'mass gatherings medicine', with specific reference to the London 2012 Olympics, for which planning for risk management started in 2010. Examples will be cited illustrating how risks were identified, which specific actions were taken to mitigate them and what the outcome proved to be. The role of the UK's centralised medicine and public health system in addressing and mitigating infectious disease risks resulting from mass gatherings will be discussed. Disease risks such as Malaria, Lassa fever, meningitis, leptospirosis, influenza, diarrhoeal illness and sexually transmitted infections in the 2012 Olympics will be discussed as well as the steps that were taken in strengthening diagnostic facilities, surveillance and responsiveness. The infectious diseases 'legacy' of the London Olympic Games will be highlighted.

#### ワークショップ3

#### 耐性菌による市中感染にどう対峙するか

##### 1. 薬剤耐性菌による急性中耳炎に対する治療戦略

和歌山県立医科大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

保富 宗城

急性中耳炎は、急性鼻副鼻腔炎に並び耳鼻咽喉科領域における代表的な市中感染症である。主な原因菌は、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* である。近年、これらのなかでも、penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) や  $\beta$ -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) などの薬剤耐性菌が増加し、急性中耳炎の難治化の重要な要因となっている。薬剤耐性菌の急増とそれに伴う急性中耳炎の難治化に対しては、抗菌薬の有効性を客観的にかつ正確に評価するとともに、抗菌薬を適切に使用することが重要となる。1. 急性中耳炎に対する抗菌薬の適正使用：急性中耳炎に対する抗菌薬治療については、急性中耳炎の多

くはウイルス感染であり抗菌薬は不要であるとの報告もある。しかし、感染初期(=多くの場合は軽症例)にはウイルスの関与が大きいものの、ウイルス感染により粘膜・繊毛運動により局所防御機構が障害されると *S. pneumoniae* や *H. influenzae* などの細菌感染が引き起こされると考える。また、急性中耳炎例の70%が細菌性で、ウイルス単独感染例は5%に過ぎないとされ、急性中耳炎の多くが細菌感染であることが示されている。そのため、急性中耳炎の治療選択に際しては、重症度が非常に重要な判断基準となり、重症度に応じた治療選択を行う。アモキシシリンは急性中耳炎に対する抗菌薬治療の第一選択薬となる。2. 抗菌薬の増量・変更のタイミング：そのため、急性中耳炎に対する抗菌薬治療においては、病態および臨床経過にあわせ、第一選択薬であるアモキシシリン常用量からの増量あるいは抗菌薬の変更(スイッチ)する必要がある。そのタイミングが重要となる。抗菌薬投与の3日目での鼓膜所見の改善度が、急性中耳炎の治療予後予測に有用な所見であるとともに抗菌薬の増量あるいは変更のタイミングと考えられる。3. 難治化させないための治療法：急性中耳炎の治療においては、難治化させない治療選択が重要である。急性中耳炎難治化のリスクファクターとしては、2歳未満、集団保育、両側罹患、鼻副鼻腔炎の併発の4つがあり、これらのリスクファクターを考えた治療選択が肝要となる。また、薬剤耐性菌の増加を防ぐためにも、安易な抗菌薬治療の継続を避け、鼓膜切開あるいはレーザー鼓膜開窓により中耳貯留液の排膿と原因菌の減量、中耳換気ルート閉塞の改善を行うことが重要と考える。本ワークショップでは、これら薬剤耐性菌による急性中耳炎の難治化に対する治療戦略について考えたい。

##### 2. マクロライド耐性マイコプラズマによる肺炎

金沢医科大学臨床感染症学

河合 泰宏

*Mycoplasma pneumoniae* (マイコプラズマ) は、市中において発症する呼吸器感染症の主要な病原微生物の1つで、幼児期から学童期と成人若年層に上気道感染、下気道感染を引き起こす。小児、成人市中肺炎では非定型肺炎の代表的なものである。また、乳幼児期から繰り返し感染し、終生免疫は獲得しない。本病原体による感染症の治療としては他の細菌感染症で一般的に用いられているペニシリン系やセフェム系などの細胞壁合成阻害薬は効果がなく、特に小児におけるマイコプラズマ感染症の治療は、蛋白合成阻害薬であるマクロライド系薬の経口投与が基本である。成人領域や小児の第2選択薬として、蛋白合成阻害薬であるテトラサイクリン系薬、DNA合成阻害薬のキノロン系薬なども用いられている。

【疫学】かつてマイコプラズマは数年おきに流行を繰り返し、「オリンピック肺炎」等の呼称をされることもあったが、1990年以降は4年ごとの周期性流行はみられなくなった。2000年以降ではほぼ2年おきに小流行を繰り返していたが、2011年から2012年にかけて全国的に今までにな

い大きな流行を認めた。また、マクロライド耐性マイコプラズマ感染症も近年の問題点と指摘されているが、マクロライド耐性マイコプラズマ株が2000年以降、小児を中心に日本各地で分離されるようになり、この期間はマクロライド耐性マイコプラズマの検出率が高く、流行の要因と考えられている。流行の拡大に伴い、マクロライド耐性マイコプラズマによる成人肺炎例も2008年から2011年にかけて増加を認めた。このようなマクロライド耐性株による報告例は当初日本のみであったが、最近では世界的にマクロライド耐性株の存在が報告されている。いずれも小児や若年成人での報告が主である。オリンピックイヤーの2016年は2012年から4年ぶりに大流行を認め、再び4年ごとの周期性流行を認めた。マクロライド耐性率については2012年をピークに低下傾向にある。

【診断】近年、多くのイムノクロマト法によるマイコプラズマ抗原検出の迅速診断キットが保険収載され、臨床現場で活用されている。本法は特別な器具を要さず30分以内に結果が出るのが利点であり、抗菌薬の適正使用に有用である。

【治療】小児呼吸器感染症診療ガイドライン2017年版では2011年版を継承し、マクロライド系薬を第1選択薬とし、マクロライド系薬が無効で抗菌薬投与を行う必要があると判断した場合にはトスフロキサシンあるいはミノサイクリン（8歳未満には原則禁忌）を考慮することが推奨されている。成人肺炎診療ガイドライン2017でも、マクロライド系薬を第一選択とし、続いてミノサイクリン、キノロン系薬が推奨されている。また、ステロイドの全身投与は効果が期待され、主に重症例や難治例での使用について報告されている。

本シンポジウムでは、マクロライド耐性マイコプラズマの流行を通して分かってきた疫学、診断そして治療について自験例を交え、皆様とともに考えてみたい。

### 3. ESBL 産生菌・キノロン耐性菌による尿路感染症

兵庫医科大学泌尿器科

山本 新吾

グラム陰性腸内細菌は市中および院内における尿路感染症の主な原因菌であるが、尿路感染症の治療においても基質拡張型βラクタマーゼ（ESBL）産生菌およびキノロン耐性菌が治療抵抗性をもたらした大きな問題となっている。ESBL産生能はCTX-Mシリーズなどのプラスミドによって幅広く伝搬されるが、大腸菌ST131に代表されるESBL産生株はすでにキノロン耐性を併せ持っていることによって、多剤耐性化した。さらには、KPC-2またはKPC-3などのプラスミドによりカルバペナーゼ産生能を獲得したST258に代表される *Klebsiella pneumoniae* 株（KPC）も散見されるようになってきている。従来の抗菌薬はこのような多剤耐性菌に対してほとんど無効であることから、海外ではセフトロザン/タゾバクタム、セフトジジム/アピバクタム、アズテロナム/アピバクタムなどの新しい組み合わせのβラクタマーゼ阻害薬（BLI）/βラクタム系抗菌

薬が開発され、*in vitro* または臨床でその効果が試されている。しかし、環境へ与える影響を考慮するがぎり、これらの新薬は決してファーストチョイスとして使うことは控えるべきであり、初期治療が無効であった多剤耐性菌による重篤な感染症例にのみ使用されるべきである。同様に、キノロン系や第3～4世代セファロスポリン系抗菌薬も特定の症例を除いては、ファーストチョイスとして使用すべきではない。たとえば、多くのESBL産生大腸菌はフォスフォマイシン、ファロベナムなどの経口薬に感受性であり、アモキシシリン/クラバン酸も臨床的には同程度に有効であると報告されている。さらに、ESBL産生大腸菌はアミカシン、ピペラシリン/タゾバクタム、カルバペナムなどの注射薬が有効である。そのため、実臨床では、これらの経口薬と注射薬をエンピリックセラピーおよびデフィニティブセラピーにうまく使い分けていくことが要求される。再発性尿路感染症においても抗菌薬の予防投与またはセルフスタートが行われてこともあるが、その一方で抗菌薬を使用しない予防法を開発していく必要がある。そのひとつとして本邦では克蘭ベリージュースが一般的であるが、経口・経膈ワクチン、経口・経膈エストロゲン投与、ワクチン乳酸菌陰錠によるプロバイオティクスなどまだ本邦では一般的ではない予防法を導入していくことも考慮していくべきと考えられる。

### 4. 耐性淋菌の増加と治療方針

国家公務員共済組合連合会新小倉病院泌尿器科

濱砂 良一

淋菌感染症は古典的な性感染症の一つであり、淋菌は主に男性の尿道炎、女性の子宮頸管炎を起こす。男性では尿道炎から精巣上体炎を、女性では子宮頸管から腹腔内に侵入し骨盤内臓器感染症や卵管炎などを併発することもある。まれに、菌血症から播種性淋菌感染症に至ることもある。アナルセックスにより淋菌性直腸炎を、オーラルセックスにより咽頭感染症をおこす。また、淋菌による成人の結膜炎もまれではない。ペニシリンが開発された当初、ペニシリンは淋菌感染症に劇的に有効であった。しかし、淋菌は様々な抗菌薬に対して耐性を獲得している。性感染症患者は服薬コンプライアンスが悪く、再診率も悪いため、短期間（可能なら単回）で95%以上の有効率をもつ抗菌薬が治療薬として推奨されている。現在、我が国の淋菌はほぼペニシリンに耐性である。ペニシリン耐性はプラスミド性（ペニシリナーゼ産生）と染色体性による。染色体性とはβラクタム薬の作用部位である penicillin binding protein：PBP や排出ポンプなどに関連する複数の遺伝子が変異し耐性を示すようになったもので、我が国の淋菌のほとんどは染色体性耐性である。また、ペニシリンと古い世代のセファロスポリンとの間には交叉耐性があり、淋菌は多くのセファロスポリンに耐性である。さらに、PBP-2をコードする penA 遺伝子に他の *Neisseria* 属の遺伝子の取り込みにより（mosaic 変異）、さらにβラクタム薬に耐性となり、cefixime, ceftriaxone (CTRX) 耐性淋菌が出

現したと考えられている。2009年、STIの検診にて京都市内のクリニックを受診した性風俗従事者の咽頭のスワブからCTRX耐性淋菌株が検出された。培養検査でCTRXのMICは2 $\mu$ g/mLであり、CTRX 1gの治療は無効であった。本株は多剤耐性菌であり、スペクチノマイシン(SPCM)やカルバペネムには感受性であったが、すべてのセファロスポリン、マクロライドに耐性を示した。世界各地でこのpenA遺伝子に関連したCTRX低感受性株が報告されている。淋菌はニューキノロンにも耐性を示す。ニューキノロンはクラミジアにも強い抗菌力を示すため、尿道炎、子宮頸管炎の治療に広く用いられたが、キノロン薬の標的部位であるDNA gyraseおよびTopoisomerase IVに変異が生じ、現在では我が国の70%以上の株がキノロン耐性である。同様に、淋菌、クラミジアに有効であるマクロライド、特にアジスロマイシン(AZM)が尿道炎、子宮頸管炎に使用されたが、23S rRNAの一部の変異が生じ、マクロライド耐性淋菌が増加した。AZMのMICが1 $\mu$ g/mL以上を耐性とする、現在の耐性率は10%程度となっている。上記のように、淋菌に対して95%以上の有効率をもつ薬剤が、現在推奨される薬剤であり、この範囲に入る薬剤は、我が国ではCTRXとSPCMのみである。淋菌は尿道炎、子宮頸管炎患者の口腔内からも分離される割合が多い。SPCMは咽頭では十分な組織内濃度を得られないため、淋菌感染症の第一選択はCTRXとなる。CTRXの投与量は、我が国で使用される1g静脈注射は、ほかの国で推奨される250~500mgより有効率が高いと考えられている。尿道、子宮頸管、直腸以外の感染症には、CTRXの単回ではなく複数回の治療を、それぞれの症例毎に考慮する。しかし、これらの治療に対するエビデンスは十分ではない。今後、淋菌の薬剤感受性検査が極めて重要になると考えられる。CTRX耐性や低感受性株が増加を嚴重にチェックすべきであろう。現在では保険適用はないとはいえ、カルバペネム、 $\beta$ ラクタマーゼ配合ペニシリンなどの使用を考慮するときが来る可能性は高いと考える。また、新たな抗菌薬の開発が待たれる。

#### 5. 市中感染型MRSAによる皮膚感染症

東邦大学医学部微生物感染症学講座

山口 哲央

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)はわが国の医療関連施設において最も検出頻度の高い耐性菌の一つであるが、保菌であることも多く、基礎疾患を持つ易感染性宿主において問題となる耐性菌であった。しかし、2000年代に入ると、USA300 cloneという病原性の高い市中感染型MRSA(CA-MRSA)が米国を中心に広がりを見せ、わが国においても健康人に発症するMRSA感染症が散見されるようになる。CA-MRSA感染症の臨床像としては壊死性肺炎や敗血症などの重症感染症が注目されているが、症例数として多いのは皮膚軟部組織感染症である。皮フ科領域においてはCA-MRSAによる感染症を想定した診療が必要となってきた。本セッションではCA-MRSA

による皮膚感染症の疫学情報および臨床像について概説し、現在の問題点と今後の対策について考えたい。

我々が2010年および2012年に行った外来患者の皮膚分離株を対象とした全国サーベイランスでは、分離される黄色ブドウ球菌の約2割がMRSAであり、MRSAの約1割がPanton-Valentineロイコシジン(PVL)産生株であった。米国では皮膚軟部組織感染症の約6割がCA-MRSAによる感染症という報告もあるが、それと比べると検出頻度は低く、初期治療においてMRSAをカバーする必要はないかもしれない。ただし、CA-MRSAが分離された症例の臨床像をみると、表皮剥脱毒素産生株は膿痂疹やブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群などを引き起こしており、PVL産生株は皮下膿瘍や蜂窩織炎などのやや深部の感染症を引き起こしている事が多い。蜂窩織炎や壊死性筋膜炎などの侵襲性感染症例ではその後の重症化のリスクを考えCA-MRSAによる感染も念頭に入れた方が安全である。

膿痂疹やせつ、ようなどの皮膚感染症からCA-MRSAが分離された場合、治療薬としてはCLDM、ST合剤の内服で十分なことが多い。他にも薬剤感受性結果を見て抗菌薬を選択して良いが、 $\beta$ ラクタム系抗菌薬の感受性結果には注意が必要である。CA-MRSAは $\beta$ ラクタム系抗菌薬のMICが低めになり感性和判定されることがある。MRSAはメチシリン耐性をコードするmecAを保持する耐性菌であり、 $\beta$ ラクタム系抗菌薬には本来耐性である。薬剤感受性検査で感性和判断されても、効果が期待できないため使用するべきではない。

最後に、近年、侵襲性感染症から分離されるCA-MRSAの割合が増加している。また、USA300 cloneによる感染例が最近1~2年で急激に増えた印象があり、医療施設によるアウトブレイク例、家族内伝播例の報告も増えている。米国では2000年までほとんど検出されていなかったUSA300 cloneがそれ以降爆発的に広がった。わが国でも同じ現象が発生しないよう、拡散防止策を考え、CA-MRSAの動向を監視していく必要がある。

#### ワークショップ4

成人肺炎診療ガイドライン2017—高齢者肺炎治療の是非をめぐって—

#### 1. 開業医の立場から

中浜医院

中浜 力

開業医における高齢者肺炎の実態としては、自院での65歳以上の肺炎40例の内、NHCAPは19例であり、予後は病院肺炎死が2例(5%)で、共に在宅肺炎3例中の2例(67%)であった。倉敷市の開業医の守屋は、在宅肺炎48例の内、在宅肺炎死は14例で病院肺炎死は6例であり、全体の死亡率は42%であったと述べている。このように開業医での高齢者肺炎の中でも、在宅肺炎は死亡率が高く、また在宅肺炎は、誤嚥性肺炎、終末期肺炎とほぼ同義とも考えられる。そして今や死亡順位第3位の「肺炎」での「治療をしない選択」の提示は、もはや呼吸器感染症への対応

の枠を超えて、終末期医療への対応の範疇と考える。

終末期医療に関しては、近年、厚労省、救急医学会、老年学会、日本医師会などから多くのガイドラインが出され、その対応は10年前に比較すると方向性が大きく変化している。その中で中心的なキーワードは、「リビングウィル」や「尊厳死」そして「穏やかな最期」である。しかし誤嚥性肺炎の臨床現場では、延命治療の名のもとに問題が山積している現状である。それは、例えば意志を言えない患者状態、主治医との円滑な関係性、介護家族の犠牲と経済的負担、家族のエゴ、そして時に苦痛を伴う延命の現状があり、高額な医療費問題もある。

主治医との関係性について、勤務医ではとすれば患者は誤嚥性肺炎を発症して救急搬送され、突然、主治医と患者の関係が始まる場合が多いと想像する。もちろん病院医療でも、長年の受診で主治医と患者間に人間関係が醸成されている場合もあるであろう。それに比較して開業医の場合は、大多数はすでに数年～数十年の人間関係が構築された中で、誤嚥性肺炎の治療選択を本人・家族とともに考える関係性にある。この点からも開業医は、治療選択時に本人・家族の意志、生活環境を考慮した、より身近な立場からの相談を受けることができる。

誤嚥性肺炎の総医療費については、70歳以上の高齢者では毎日2万人が誤嚥性肺炎で入院しており、年間の入院費用は約4,450億円と推計されている。これは、日本の総医療費41.5兆円の1.1%に相当する。また誤嚥性肺炎の入院日数は平均25日で、医療費は1例当たり110万円という推計もある。このように保険制度を維持する観点からも、今後、肺炎治療選択の検討が必要と考える。

開業医の立場から、今後の高齢者肺炎の治療選択に関与できる内容としては、終末期に至るはるか以前より、外来で「終末期医療」について具体的なメリット・デメリットを含めた治療選択を説明し、十分な話し合いの後、本人・家族の総意としての希望方針の決定に至るように誘導することに寄与可能ではないかと考える。またそのためには行政や医師会などで、判り易いパンフレットや、その時点での意思決定の記録フォームを作成して配布することも必要であろう。

また時に病院医師から聞こえてくる声に、開業医が施設の機能や状況を考慮せず、一方的に誤嚥患者を紹介致してくる問題がある。これについては、地域で円滑な患者搬送ができるように、日頃から病診連携の中で紹介適応等について具体的な協議を持つことが大切である。そして在宅患者を含めて高齢者肺炎患者への対応について、開業医はさらに地域での職責の自覚を深めるべきと考える。

## 2. 基幹病院（地域医療支援病院）の立場から

社会医療法人敬愛会中頭病院感染症・総合内科

新里 敬

抗菌薬治療が確立された現在でも、肺炎による死亡の9割以上は65歳以上の人であり、肺炎は高齢者の生命予後を規定する重要な疾患となっている。

高齢者肺炎の多くはいわゆる不顕性誤嚥（microaspiration）によるものである。特に、脳血管障害、神経疾患、認知症などを抱え、長期臥床状態や嚥下機能低下を来した人に頻発する。このような患者に対しては、栄養管理や口腔ケアを導入しながら対応するが、それにもかかわらず肺炎を繰り返し（入院中にも再発する）、身体機能がますます低下して、さらに誤嚥を起こしやすくなるという悪循環を繰り返す。

2016年度に当院で入院加療を行った高齢者肺炎（75歳以上）480名の患者背景をみると、市中肺炎群（214名）ではCOPD・喘息などの呼吸器疾患を抱える人が有意に多く、医療・介護関連肺炎（NHCA）群（266名）では脳血管障害、神経疾患、認知症が有意に多かった。NHCA群では46%に誤嚥リスクがあり、15%は胃瘻を含む経管栄養が施行されていた。

当院は地域医療支援病院でもあり、高齢者の在宅医療や施設で介護を行っている開業医や老健施設などから、治療依頼での紹介や救急搬送患者が多い。したがって、NHCA患者の多くは、入院で注射用抗菌薬による比較的積極的な医療が行われてきた。

最近、神経疾患や癌の終末期に生じた肺炎に対して、医療介入を望まない患者や家族が少しずつ増えてきた。このような場合、他の医療スタッフとも協議を重ねながら、できるだけその意向に沿うようにしている。

超高齢社会を迎えた現在、増加していく高齢者肺炎の対応は、直面する非常に悩ましい問題である。「こうしなければならぬ」と決められるものではなく、その患者にとっての「よりよい選択」を医療従事者がいっしょになって考え、悩みながら、「答」を導き出すのがベストなのだろう。

## 3. 基幹病院における終末期高齢者肺炎の治療の現状と課題

長崎みなとメディカルセンター呼吸器内科

澤井 豊光

成人肺炎診療ガイドライン2017では、院内肺炎あるいは医療・介護関連肺炎の場合、患者の重症度評価や抗菌薬の選択を行う前に患者背景のアセスメントとして誤嚥性肺炎のリスクを有するかどうか、疾患終末期や老衰状態ではないかどうかの判断を行い、そのような場合には積極的な治療だけでなく緩和医療の選択も提示し、本人、家族の意思に沿って、多職種によって構成される医療チームとして積極的な治療を差し控えるという選択肢も加えられている。欧米においては高齢になり食事を摂ることができなくなったら寿命との認識が強く、患者の尊厳を守るためにも食事が摂れない場合に点滴や胃瘻などによる水分、栄養管理を行うことは少なく、経口摂取ができなくなると無理に経口摂取はさせずに2週間ほどで看取られるため、誤嚥性肺炎を起こす症例も少ない。ひと昔前の本邦においても食事が摂れない高齢者は自宅で看取ることが常であったが、大家族から核家族化への移行に伴い終末期高齢者の看取りの多くが医療機関で行われているところである。加えて、

これまでの医学教育において末期癌患者以外の緩和医療は教育されておらず、医師は良性疾病や老衰患者に可能な限り治療を尽くす環境下で従事してきたこと、家族は核家族化のため在宅での看取りの経験がないこともあり死の受け入れが困難なこと、何も治療を行わないことへの罪悪感、医師も患者、家族も幼少時より抗菌薬に広く接してきていることなどを背景に、老衰に伴う誤嚥性肺炎に対して抗菌薬療法が行われていることが多いのではないかとと思われる。当院は長崎県内の公的医療機関の中で最も多くの誤嚥性肺炎を受け入れている病院でもあり、現時点での終末期高齢者肺炎（誤嚥性肺炎）治療の現状や成人肺炎診療ガイドライン 2017 の問題点に関して検討を加えてみた。成人肺炎診療ガイドライン 2017 では、抗菌薬治療を行っても死が避けられないあるいは逆に QOL が低下する可能性もあることから積極的治療を差し控える緩和医療という選択肢も加えられているが、本人の意思に関しては、認知症を有している可能性も高く、肺炎急性期には意識レベルも低下していることも多いことなどから、かかりつけ医で意思決定能力のある段階での意思の確認ができていない限りは家族の意思に従うことになることがほとんどである。新ガイドラインが改訂されてから、家族に対して緩和医療の選択も提示してはいるが、ほとんどの場合で DNAR の同意は得られるものの抗菌薬を使用しないという選択をする家族は極めて稀であった。死の受け入れができていた家族は多かったが、幼少時より慣れ親しんでいる抗菌薬を使用しないという選択は本邦ではまだ時期尚早の感が強い。ただし、意識レベルが JCS の 3 桁あるいは四肢の拘縮をみられるような寝たきり高齢者や、第 1 選択の抗菌薬療法で不応性であった場合には緩和医療を選択する場合も多くみられた。現状では、疾患終末期や老衰状態の誤嚥性肺炎であったとしても抗菌薬を使用しないという選択は限られてはいるが、当院では抗菌薬を使用したとしても広域の抗菌薬までは使用しないことが多い。βラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリンや第 2, 3 世代セフェム系抗菌薬でコントロールできない誤嚥性肺炎は、MRSA や緑膿菌あるいはコリネバクテリウムなど弱毒の薬剤耐性菌が菌交代症を起していることが多く、これらの弱毒菌が肺炎を起こすような全身状態は終末期のさらに終末像であり、この状況で広域抗菌薬や抗 MRSA 薬を使用しても根治する可能性は低く、患者の苦痛を延ばすばかりか将来的な薬剤耐性菌のリスクを増やすことにつながっていくことになる。また、終末期の誤嚥性肺炎に対する広域抗菌薬使用によって最終的に肺結核の再燃をきたす症例もしばしば経験しており、これらの症例提示も踏まえて今後の問題点を会場の皆様と共有できれば幸いである。

#### 4. 終末期高齢者の肺炎治療について考える—終末期高齢者結核治療から得られること—

国立病院機構東京病院呼吸器センター

永井 英明

今回のガイドラインでは、高齢者肺炎の中で、終末期の

基礎疾患を持つ人に起こる肺炎や繰り返して起こる誤嚥性肺炎について、最大限の医療をし続けることがよいことなのかという問題が提起されている。治療について患者と家族との間で十分話し合い、治療の選択・継続についての合意形成が必要であるとされている。対象となる人は終末期の人ということが前提となるので、悪性腫瘍終末期、脳血管障害等で経口摂取ができない症例、認知症が高度に進行した症例、誤嚥性肺炎を繰り返す症例、老衰状態と思われる症例などであろうか。患者本人との治療についての合意は、意識がしっかりしている人では本人から得られるが、話の内容を理解できない病状の人では家族との話し合いとなる。繰り返す誤嚥性肺炎に対して、抗菌薬を投与する行為の敷居は低く、とりあえず投与開始になるのではないだろうか。スルバクタム/アンピシリン等で治療を始めるが、効果がない場合はそれ以上の抗菌薬使用は控えるかというところで患者・家族との合意形成が必要になるとと思われる。しかし、悪性腫瘍の終末期やご本人の意志が明確であれば、最初から抗菌薬を投与しないということもありうる。誤嚥を繰り返す人に関しては、当院ではリハビリ科が嚥下訓練を、歯科が口腔ケアを徹底して行っており、肺炎を繰り返さなくなる人もいる。繰り返す誤嚥性肺炎といっても何回以上であれば医療を撤退すべきであるという基準はない。嚥下訓練などに積極的に取り組んでいる意志の強い人に対しては、肺炎を起こしたら積極的に治療をすることになる。積極的に抗菌薬治療を行うか行わないかの明確な基準を作ることは難しいが、線引きのよりどころとなるある程度の基準作りが必要ではないだろうか。今回のテーマと少々ずれるが、肺結核の治療についても高齢者問題があり、参考になると思い触れたい。当院は都内最大の結核病床（100床）を抱え、年間約 400 名の結核確定例を受け入れている。わが国の結核の罹患率は年間 10~11% の率で順調に減少し、2016 年の結核罹患率は 10 万対 13.9 となったが、欧米先進国の結核罹患率が 4 前後の現状と比較すると依然として高値であり、わが国は結核の中蔓延国である。なかでも高齢者ほど結核罹患率が高い。70 歳以上が全患者の 59% を占め、80 歳以上が 39.7% を占めている。結核は抗結核薬の投与が順調に進めば、耐性菌でなければ治癒しうる感染症である。しかし、当院の 2015 年の年齢別の死亡率をみると、64 歳以下 (N=150) 3.3%、65 歳~74 歳 (N=61) 9.8%、75 歳以上 (N=220) 26.8% と高齢者ほど死亡率が高い。高齢者において抗結核薬の経口投与が困難な症例に対しては注射剤による治療 (INH+SM あるいは INH+SM+LVFX) を行うが、いずれの場合も死亡率が 80% 近い。両群とも高齢で基礎疾患があり、肺野病変も広く、呼吸状態および栄養状態が不良である。悪性腫瘍の終末期に結核を合併して入院する患者もいる。悪性腫瘍終末期結核 32 例では抗結核薬内服可能例は 19 例 (59.4%)、内服困難で注射剤による治療例 10 例 (34.4%)、治療介入困難例 2 例 (6.2%) であり、治療介入例 29 例中 10 例 (34.5%) が中央値 9 日で治療中断となった。21 例 (65.6%) が死亡

退院（中央値 27.5 日）となっている。以上からは高齢者あるいは悪性腫瘍終末期の結核については積極的な結核治療が難しい例があることがうかがえる。長期治療が必要な肺結核と短期治療でよい肺炎とでは患者への負担に差があり比較はできないが、基礎疾患のある高齢者や誤嚥性肺炎を繰り返す高齢者においては肺炎治療を積極的に行わないという選択肢があってもよいと考えられる。

#### 事業・委員会報告 1

日本化学療法学会・日本感染症学会・日本臨床微生物学会

#### 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会委員長<sup>1)</sup>、東北文化学園大学医療福祉学部抗感染薬開発研究部門<sup>2)</sup>

渡辺 彰<sup>1)2)</sup>

2009 年に三学会の合同事業として新たにスタートしました本事業は、お陰様で 10 年を経過することになりました。そこで、本日の委員会報告は、第 1 部は従来通り、調査しました領域の成績報告を、第 2 部は特別企画として「三学会合同事業 10 周年記念討論会」を行います。

第 1 部では、2016 年に調査しました呼吸器感染症の成績と 2015 年に調査しました複雑性尿路感染症の成績を報告します。

第 2 部の討論会では、副題を「さらに 10 年後を目指して」としました。その背景ですが、本事業で調査している薬剤の総数は全領域で 70 薬剤です。10 年を振り返りますと、新薬 7 剤（順不同：garenoxacin, sitafloxacin, pazufloxacin, biapenem, tebipenem, daputomicin, tigecyclin）が調査薬剤に登録され、一方、telithromycin, gatifloxacin は安全性に問題が生じ消えていきました。また、本調査のデータを基礎として、製薬企業は PK-PD 理論に基づき用法・用量の変更を行い、学会では医療従事者に向けて抗菌薬の適正使用の徹底に努めるなど耐性化の抑制を図ってきました。その成果により過去 10 年の調査では深刻な耐性化は見られておりません。

しかしながら、今後の 10 年を考えると、2018 年のスタート時点ですでに調査薬剤の約 90% が長期収載品で levofloxacin や vancomycin のように後発品が市場の多くを占め、頼みの新薬はすぐには期待できないという状況です。従って、我が国の標準的治療薬剤である現調査薬剤を引き続き 10 年間有効な薬剤として使い続けなくてはならないことになります。

この様な状況下で耐性化を監視する本事業は今まで以上に重要な役割を担うことが使命と考えております。

もう一つの課題として、本事業は、製薬企業の寄附金で運営を賄っています。ご承知のとおり前年度(2016 年度)、寄附金が集まらず赤字決算となりました。翌 2017 年度は、関係者のご尽力で赤字は解消されましたが、10 年先は不透明という状況です。いま国家プロジェクトとして耐性菌対策が推進されている中で関係機関からの本事業への評価

は高く、その期待が大きいことから、何とかこの課題を解決しなくてはなりません。

今日は、今後 10 年、様々な課題にどう向き合うかを考えたいと思います。フロアーから貴重なご意見をいただきましたら幸いです。なお、10 年の節目ですので抄録に三学会の理事長、全領域の責任者に 10 年を振り返って、「さらに 10 年後を目指して」と題して課題等を執筆していただきましたのでご一読願います。

#### 第 1 部 活動報告

##### 1. 2016 年 呼吸器感染症

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会 呼吸器感染症担当<sup>1)</sup>、長崎大学病院検査部<sup>2)</sup>

柳原 克紀<sup>1)2)</sup>

2016 年 2 月～2017 年 8 月に全国 32 施設を受診した市中肺炎、院内肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染患者から分離された原因菌のうち *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* の 7 菌種に対する各種抗菌薬の感受性を測定した。感受性測定は北里大学感染制御研究センターで CLSI に準じた微量液体希釈法により一括測定された。今回、全国から送付された *S. aureus* 145 株、*S. pyogenes* 19 株、*S. pneumoniae* 233 株、*H. influenzae* 255 株、*M. catarrhalis* 154 株、*K. pneumoniae* 139 株、*P. aeruginosa* 160 株の計 1,105 株について CLSI の微量液体希釈法により 42 薬剤に対する感受性を測定し、患者背景別に分離菌の分布や感受性を集計したので、その結果を報告する。

##### 2. 2015 年 複雑性尿路感染症

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会 泌尿器科領域担当<sup>1)</sup>、中国労災病院泌尿器科<sup>2)</sup>

小林 加直<sup>1)2)</sup>

20 歳以上の複雑性尿路感染症患者より分離された原因菌に対する各種抗菌薬の感受性を測定し、患者背景別の感受性推移を経年的に検討することを目的として、複雑性尿路感染症起炎菌を対象に感受性調査を行った。

対象菌種、*Enterococcus faecalis*, MRSA, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* とした。対象患者は DJ カテーテル、尿道ステントなどの体内留置カテーテル症例を採用とし、体外に露出しているカテーテル（尿道カテーテル、腎瘻、膀胱瘻等）、腸管利用尿路変向症例等は除外した。明らかな基礎疾患のない男性も複雑性尿路感染症として対象に含めた。なお、尿所見については、膿尿が非遠心尿を用いたフローサイトメトリ法又は計算盤法で  $\geq 10$  WBCs/mm<sup>3</sup>、尿試験紙法で陽性、又は尿沈渣鏡検で  $\geq 5$  WBCs/hpf、尿中菌数が  $\geq 10^4$  CFU/mL とした。さらに、本疾患に由来する自覚症状を有する患者とした。

菌株収集期間は 2015 年 1 月～同年 12 月であり、全国 41

参加施設のうち 36 施設から 881 株が収集された。収集株 881 株の中から、MSSA であった 2 株、死滅 3 株、再同定して対象外の菌種となった 14 株、体外露出カテーテル留置 9 株、複雑性因子のない 20 株の合計 48 株を除外し、833 株 (*E. faecalis* 177 株、MRSA 34 株、*E. coli* 325 株、*K. oxytoca* 43 株、*K. pneumoniae* 117 株、*P. mirabilis* 55 株、*S. marcescens* 27 株、*P. aeruginosa* 55 株) について解析を行った。薬剤感受性は Clinical and Laboratory Standards Institute 準拠の微量液体希釈法にて測定し、患者背景別に分離菌の分布や感受性の集計および ESBL・MBL・KPC 産生などを確認したので、その結果を報告する。

## 第 2 部 特別企画

### 三学会の理事長の立場から

公益社団法人日本化学療法学会理事長<sup>1)</sup>、東京慈恵会医科大学葛飾医療センター泌尿器科<sup>2)</sup>

清田 浩<sup>1)2)</sup>

日本化学療法学会、日本感染症学会、そして日本臨床微生物学会の三学会によって行われているサーベイランスは今年で 10 年を迎える。このサーベイランスは 2006 年から日本化学療法学会が単独で始め、2009 年から上記三学会が合流して現在に至っている。2006 年当初は抗菌薬関連製薬企業 16 社の寄付によって開始されたが、2009 年に三学会合同サーベイランスとなって以来、日本ジェネリック製薬協会に加盟する製薬企業からも寄付をいただき、2012 年をピークに行われてきた。昨今、様々な多剤耐性菌が世界的に問題となり、抗菌薬適正使用支援が叫ばれる状況下において、これらの製薬企業からのサポートは 2017 年にはピーク時の 2/3 までとなり、減少の一途を辿っている。したがって、サーベイランスの対象疾患を今まで 2 領域で行ってきたが 2017 年には 1 領域に縮小せざるを得ない状況となっている。このような状況を打破すべく、三学会では経費の削減に取り組んでおり、2018 年からは再び 2 領域でサーベイランスを行う予定である。

一方、これらのサーベイランス結果は 2008 年から *Journal of Infection and Chemotherapy* に掲載され、それらの論文のダウンロード数および他論文への引用件数は多いものでは各々 2,225 件と 41 件を数え、わが国で得られたサーベイランスのデータが世界に発信されている。このように、このサーベイランスは三学会にとって中核を成す事業であり、今後も創意をもって継続していくべきと考えている。

一般社団法人日本感染症学会、一般社団法人日本臨床微生物学会理事長<sup>1)</sup>、東邦大学医学部微生物・感染症学講座<sup>2)</sup>

館田 一博<sup>1)2)</sup>

三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスがスタートして 10 年を迎えようとしている。本サーベイランスでは会員の皆様のご協力により収集された菌株・情報を中央検査施設で集中的に解析していることが特徴である。しかもその菌株が保存されていることが重要である。経年的に変化する

感受性情報とともに、必要に応じて個々の菌株の追加的解析が可能である。しかし残念ながら、近年、三学会だけでは現在の状況を維持することが難しい状況となってきている。一方、行政主導のサーベイランスとしては、厚生労働省の院内感染対策事業 (JANIS) が広く実施されている。このサーベイランスでは、数十万～百万という感受性データが集計されるが、残念ながら菌株の収集は行われていない。また企業主導のサーベイランスとしては、抗菌薬開発企業が新薬発売後に実施している市販後調査サーベイランスが存在する。このような背景の中で、三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスをどのように維持していくか、三極の特徴を生かした ALL 日本の感受性サーベイランス組織をどのように構築していくのかを考えていかなければいけない。何よりも、得られた情報が臨床現場および抗菌薬の開発に役立てられる仕組み創りが第一である。1 つの方策として、産官学で個別に実施されているサーベイランスをコンソーシアム的組織でまとめることが考えられる。膨大な情報を補完的、かつ低コストで臨床に役立つ感受性情報として利用できるようになるかもしれない。コンソーシアム形成にはいくつものハードルが存在することは事実である。しかし、新しい感染症治療薬の開発がなかなか進まない今だからこそ、我々三学会が新しいサーベイランスの在り方について提案していかなければいけないのではないだろうか。

### 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス実務委員会 領域責任者の立場から

#### 呼吸器感染症責任者

東北文化学園大学医療福祉学部抗感染薬開発研究部門

渡辺 彰

呼吸器領域は、本サーベイランスが三学会合同事業になる前の 2006 年から測定を開始して最も豊富なデータを構築すると共に、計 7,000 株以上の呼吸器感染症原因菌を保存してきた。呼吸器領域で重要な菌種は肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ、ESBLs、MRSA、MDRP などであるが、MRSA の分離頻度は 2006 年の 63.4% から 2014 年の 43.9% まで継続して低下中である。PRSP の分離頻度は 2009 年の 15.3% をピークに 2014 年の 4.9% まで低下したが、BLNAR インフルエンザ菌では 2010 年以前の 20% 台から 2014 年の 40.6% へ増加しており、これは ESBLs における 2014 年の 9.2% への増加と似たような傾向である。一方、MDRP の分離頻度は 0~3% の間を動いていて増加傾向は見られない。

このように菌種ごとに耐性株の減少と増加の傾向が異なる中、新規抗菌薬の開発は低調であり、2020 年までのわが国で呼吸器領域において承認されそうな新規抗菌薬は今のところ 2 剤しか見込めない。したがって、呼吸器領域においてもサーベイランスを継続することによって耐性菌の監視を継続し、抗菌薬の適正使用の徹底を図ると共に、わが国の標準的治療薬剤である現調査薬剤を引き続き 10 年

間あるいはそれ以上、有効な薬剤として使い続け得ることに大きな責任を果たさなければならない。また、本サーベイランスの成績は、学会におけるプレクポイントの改訂や抗菌薬適正使用の提言その他に対して基礎データを提供しながらわが国の AMR 対策に大きく貢献するものであり、さらには保存菌株をこの AMR 対策の活動へ活用して生かす得るものでもあり、この合同事業の継続には極めて重大な使命があるものと考えている。

#### 泌尿器科領域責任者

兵庫医科大学泌尿器科

山本 新吾

尿路感染症領域の最初のサーベイランスは 2008 年に行われた複雑性尿路感染症であり、その 2011 年、2015 年の計 3 回施行された。最初の 2 回については石川清仁先生にご執筆いただき、ESBL 産生菌と多剤耐性菌の増加について警鐘が鳴らされた。直近の 3 回目は小林加直先生が執筆中である。

2009 年には単純性膀胱炎サーベイランスが施行され、速水浩士先生にその解析結果をご執筆いただいた。このサーベイランスでは、閉経前女性と閉経後女性と間で、キノロン耐性菌やグラム陽性球菌の分離頻度にかかなりの差が見られ、そのデータは速やかに JAID/JSC ガイドに反映された。2015 年には閉経前女性にのみを対象を絞ってサーベイランスが行われ、その解析結果は同じく速水浩士先生が執筆中である。

尿道炎サーベイランスは 2009 年、2012 年、2016 年に施行された。2009 年、2012 年の淋菌については濱砂良一先生にご執筆いただき、ceftriaxone や azithromycin に対する感受性の低下が報告された。2009 年のクラミジアについては高橋聡先生が執筆され、薬剤感受性について大きな変化は見られていないことが報告された。クラミジアは採取検体数が比較的少ないこともあり、より価値のある報告とするため、2012 年と直近に施行された 2016 年のサーベイランス結果を合わせて解析し報告する予定である。

これらの全国レベルサーベイランスは、その解析結果がいずれも直近の JAID/JSC ガイド（およびガイドライン）に即座に反映されるべき貴重なデータである。さらに、新薬を開発する目的においてもこれらのサーベイランスで得られたストック株が重要な役割を果たすであろうことは言うまでもない。全国レベルのサーベイランスは、AMR 対策の中心の一つとなる事業であり、普遍的に継続されることが強く望まれる。

#### 手術部位感染 (SSI) 責任者

兵庫医科大学感染制御学

竹末 芳生

手術部位感染のリスク層別化した発生頻度などのサーベイランスは、1999 年から全国調査が行われてきた。しかしその分離菌の抗菌薬感受性に関する全国的サーベイランスは、本事業で初めて行われた。初回は 2010 年に実施され、次いで行われた 2014~2015 年のサーベイランスによ

りその間における主要検出菌の抗菌薬感受性の変化を検討した。他領域と比較し、本サーベイランスの特長としては、*Bacteroides fragilis* グループや MRSA また腸内細菌科細菌の検出頻度が高率であることがあげられる。*B. fragilis* グループの抗菌薬感受性の全国的調査は貴重であり、それまでは欧米のデータを参考に抗菌薬選択が検討されてきたが、このサーベイランスにより日本での成績で論じることが可能となった。MRSA においては、新規抗菌薬が導入されたタイミングで調査が開始されたこともあり、それらに対する抗菌薬感受性が現在でも維持されていることが確認された。バンコマイシンにおいては、MIC が低下している creeping が以前問題となっていたが、むしろこの 4 年間で感受性が改善していることが示された。

最近、2014~2015 年のサーベイランスの post hoc 解析として、術後腹腔内感染分離菌の抗菌薬感受性の検討を行った。大腸菌などの腸内細菌科細菌は腹腔内感染の主要原因菌であり、その抗菌薬感受性は ESBL 産生菌の割合に影響を受ける。そのため国により、感受性の傾向に隔りがある。本解析をもとに日本での腹腔内感染症治療ガイドラインが作成されることが期待される。

#### 耳鼻科領域責任者

医療法人尚徳会ヨハナ総合病院

鈴木 賢二

耳鼻咽喉科領域は、人への各種微生物の侵入門戸であり急性感染症の好発部位となっており、中耳も上咽頭と交通しており上気道の一部と考えられる。中耳炎、鼻副鼻腔炎、扁桃炎、咽喉頭炎などの急性上気道炎は小児から高齢者まで広い年齢層に係わる極めて重要な感染症である。これらの疾患では、軽症例においては特にウイルスの関与が強く疑われ、細菌感染症の場合でも軽症では自然に治癒することも多い。よって細菌の薬剤耐性化を阻止するためには抗菌薬の適正使用が極めて重要である。

これまで耳鼻咽喉科領域では、旧日本耳鼻咽喉科感染症研究会・日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会（1994, 1998, 2003, 2007 年）および本三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委員会（2011, 2015 年）にて、全国規模で耳鼻咽喉科領域主要 6 疾患における検出菌並びに主要検出菌の薬剤耐性を検討してきた。特に薬剤耐性の肺炎球菌やインフルエンザ菌の動向につき監視を続けており、これらを参考とした診療ガイドラインでは、アモキシシリン（+クラブラン酸）を第一推奨薬としており、その効果にて肺炎球菌の薬剤耐性は改善傾向にあるが、薬剤耐性のインフルエンザ菌特に BLNAR（βラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌）および BLPAR（βラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌）の増加が懸念される。将来的には、全国サーベイランスのデータを参考として推奨選択薬の見直しを考慮することも必要である。

種々の領域での全国サーベイランスにおける疾患別検出菌の推移および薬剤耐性の詳細を知ることが、抗菌薬の選択・適正使用に関し極めて重要なことであり、わが国が推

進んでいる AMR 対策にも多大の貢献をしており、各領域の疾患に対する診療ガイドラインにおける治療薬選択・適正使用の貴重な拠り所となっている。これらを勘案すると、今後も本サーベイランス事業は実施され続けることが求められる。

#### 皮膚科領域責任者

帝京大学医真菌研究センター

渡辺 晋一

皮膚軟部組織感染症 (SSTI) は頻度が高い疾患であるが、中等症以下の SSTI が多く、壊死性筋膜炎やガス壊疽など重症の SSTI の頻度は少ない。さらに重症 SSTI は外科的処置や全身管理が必要となるため、大学病院の皮膚科でないと対処できないため、救命救急センターがある病院に入院することもある。実際米国では重症 SSTI は救命センターや外科で治療されるため、外来しかない皮膚科が治療に関与することはない。そのため米国の SSTI のガイドライン作成には皮膚科医は全く関与していないため、蜂窩織炎と丹毒の区別ができていないなど、いくつかの問題がある。一方小児の SSTI は米国では小児科医、特に小児感染症科医が治療するため、米国の小児の SSTI ガイドラインでは、外用抗菌薬が治療の選択となる伝染性膿痂疹や軽症例が含まれている。このように米国と日本では医療システムが異なるため、年齢と重症度に応じて SSTI を治療する科が異なる。また近年欧米では、従来の MRSA とは異なる MRSA の存在が注目され、市中 MRSA と命名されたが、我が国では古くから皮膚科で分離される MRSA は院内で分離される MRSA とは異なることが知られていた。日本では、一施設や伝染性膿痂疹を対象とした MRSA の薬剤感受性を調べたものはいくつかあるが、全国規模の皮膚科で分離される MRSA のサーベイランスは一つもなかった。このたび皮膚科でも三学会合同サーベイランスが初めて行われ、わが国の皮膚科で分離される MRSA は入院、外来患者を問わず、薬剤感受性は市中 MRSA と同様であった。現在皮膚科で分離された MRSA の遺伝子情報を調べているので、さらに皮膚科におけるサーベイランスを行えばわが国の皮膚科で分離される MRSA の詳細がわかり、その実態に迫ることができると思われる。その他、連鎖球菌や表皮ブドウ球菌の薬剤感受性も調べたが、たった1回のサーベイランスでは、その実態を明らかにすることはできなかった。

#### 歯科・口腔外科領域責任者

東海大学医学部外科学系口腔外科

金子 明寛

歯科口腔外科領域では口腔レンサ球菌と嫌気性菌の検出頻度が高く、これらの菌は、菌性感染症の原因菌だけでなく、誤嚥性肺炎を含む下気道感染、感染性心内膜炎等の原因菌となるために、これらの薬剤感受性を把握しておくことは極めて重要である。菌性感染症起炎菌に対する本邦での全国的サーベイランスは本事業が初めてで、2013 年上半期に全国 51 施設の参加を得て 246 検体を収集し、口腔

レンサ球菌および嫌気性菌について検討を行い、2018 年年度に第 2 回目を予定している。

歯科口腔外科領域検出菌の薬剤感受性に変化が認められる。2005 年に刊行された抗菌薬使用のガイドラインでは口腔レンサ球菌に対する MIC<sub>90</sub> はセファレキシン (CEX) 100µg/mL 以上、セファクロル (CCL) 100µg/mL およびアンピシリン (ABPC) 1.56µg/mL であったが、2005 年から 2015 年の金子らの検討では CEX : 16~32µg/mL 以上、CCL : 4~32µg/mL および ABPC : 0.5µg/mL 以下と感受性菌の増加が認められた。嫌気性菌では *Prevotella* 属の β ラクタマーゼ産生株が増加し、*Prevotella intermedia* では 40% 以上が β ラクタマーゼ産生株で、CLSI (M100-S24) 基準で耐性率は ABPC : 33%, ABPC/SBT : 0%, セフトリアキソン 4%, クリンダマイシン 23% 程度である。

歯科口腔外科領域における主要起炎菌の薬剤感受性を把握することは、各種感染症の治療に対して有用だけでなく、抗菌薬適正使用のために極めて重要である。一方で、総歯科医師数の 90% を占める開業歯科医の大半が 1997 年頃まで CEX, CCL を処方していたが、薬剤感受性の低下により経口第 3 世代の抗菌薬の処方数が増加した。しかしながら、本サーベイランス結果において口腔レンサ球菌の CCL に対する感受性化が認められ、歯科・口腔外科領域における AMR に基づく薬剤選択の資料となり、現在のガイドラインではペニシリン代替薬として第一世代セフェム系薬が推奨されている。本事業の継続は各領域における治療ガイドラインの基盤となるので継続が望まれる。

#### 小児科領域責任者

SUBARU 健康保険組合太田記念病院

佐藤 吉壮

小児科領域の呼吸器感染症において重要な原因菌として肺炎球菌、インフルエンザ菌があげられる。この 2 菌種は、中耳炎、副鼻腔炎を含む呼吸器感染症のみならず、敗血症及び化膿性髄膜炎の主要原因菌でもあり、病原性が強く、全身感染症の場合には症状の進行が早いことから、小児科領域では最も重要な菌種のひとつとして位置づけられている。

日本化学療法学会小児用キノロン適正使用推進委員会による 2015 年の調査では、PRSP は 2010 年の 27.0% から 2012 年に 10.3% に減少し、2015 年にはさらに 3.8% まで低下し、減少傾向が認められた。インフルエンザ菌では、BLNAI 及び BLNAR は 2001 年の 28.8% から 2004 年に 59.4% に急増したが、2007 年 61.1%, 2010 年 58.1%, 2012 年 63.5%, 2015 年 58.1% と横ばいであった。

新薬の開発については、基本的には成人での有効性・安全性の確認が行われた後に小児でのトライアルが行われてきた薬剤が多い。特殊なケースとして、TBMP-PI のように小児のみの承認が行われる場合もある。一口に小児と言っても、学童・幼児・乳児・新生児・低出生体重児 (特に新生児・低出生体重児) では、PK/PD のデータが異な

るため、各年齢層における薬物動態を解析する必要がある。しかし、ポピュレーション解析以外には困難と考える。

また、新規抗菌薬の小児への適応は著減しており、成人領域で承認されているコリスチン、チゲサイクリン、ダブトマイシン、以前より成人領域で使用されている注射用キノロン、注射用アジスロマイシンの小児への適応追加も先がみえない。

このような状況下では、小児科領域においても耐性菌の監視を継続し、抗菌薬の適正使用の徹底を図り、我が国の標準的治療薬剤である現調査薬剤を引き続き10年間有効な薬剤として使い続ける必要があると考える。

## 事業・委員会報告 2

### 外来抗菌薬適正使用調査委員会

#### 全国の診療所医師を対象とした抗菌薬適正使用に関するアンケート調査

日本化学療法学会・日本感染症学会合同外来抗菌薬適正使用調査委員会<sup>1)</sup>、国立国際医療研究センター病院 AMR 臨床リファレンスセンター<sup>2)</sup>、東京医科大学病院薬剤部<sup>3)</sup>、中浜医院<sup>4)</sup>、埼玉医科大学感染症科・感染制御科<sup>5)</sup>、昭和大学薬学部感染制御薬学教室<sup>6)</sup>、国際医療福祉大学医学部感染症学講座<sup>7)</sup>、国立成育医療研究センター感染症科<sup>8)</sup>

具 芳明<sup>1)2)</sup> 藤友結実子<sup>1)2)</sup> 添田 博<sup>1)3)</sup>  
中浜 力<sup>1)4)</sup> 前崎 繁文<sup>1)5)</sup> 前田 真之<sup>1)6)</sup>  
松本 哲哉<sup>1)7)</sup> 宮入 烈<sup>1)8)</sup> 大曲 貴夫<sup>1)2)</sup>

【背景】薬剤耐性 (AMR) アクションプランを受け、厚生労働省によって「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」が作成されるなど、外来における抗菌薬適正使用の重要性が強調されている。抗菌薬処方が多くを占め、急性気道感染症の診療機会が多いと考えられる診療所での状況を知るため、日本化学療法学会・日本感染症学会が合同で外来抗菌薬適正使用調査委員会 (大曲貴夫委員長) を設置し調査を行うこととなった。

【方法】全国保険医療機関 (病院・診療所) 一覧 (平成 28 年度版) から無作為抽出した無床診療所 1,500 カ所に調査票を送付し、感染症診療や抗菌薬適正使用に関するアンケート調査を行った (2018 年 2 月)。

【結果】宛先不明となった 10 カ所を除く 1,490 診療所のうち 269 診療所から有効回答を得た (回答率 18.1%)。回答者の年齢は 50 代 33.8%、60 代 33.1%、70 代 21.2% の順であり、主たる診療科は内科 50.6%、小児科 11.2% であった。

薬剤耐性 (AMR) アクションプランを「全然知らない」44.9%、「名前だけ知っている」32.2%であり、抗微生物薬適正使用の手引きを「知らない」42.2%、「知っているが活用していない」43.7%であった。

感冒と診断した患者に抗菌薬を処方する機会は 0~20% との回答が 62.0% と最も多かったが、41% 以上処方するとの回答が 20.2% だった。処方の理由は「重症化防止」29.8%、「細菌性二次感染の予防」25.8%、「ウイルス性・細菌性の鑑別に苦慮」24.4% であった。多く処方した抗菌薬

はマクロライド系 35.0%、第 3 世代セフェム系 31.8%、ペニシリン系 18.8% であった。抗菌薬選択の理由 (複数回答) は「経口投与で効果」36.7%、「カバーが広い」34.4%、「使い慣れている」32.6% の順であった。感冒と診断した患者やその家族が抗菌薬を希望した際には、「説明しても納得しなければ処方」50.4%、「説明して処方しない」32.9% であり、「希望通り処方する」は 12.7% であった。

臨床医が急性気道感染症に抗菌薬を処方することと耐性菌増加に「大いに」「少しは」関係があるとの回答が合わせて 88.9% であり、個々の臨床医の抗菌薬適正使用が薬剤耐性菌抑制に効果があると回答したのは 82.1% であった。回答者の 96.3% が過去 1 年間に抗菌薬の適正使用を意識しており、53.9% が 2020 年までに抗菌薬の処方機会を 10% 以上減らすことが可能と回答した。

抗菌薬適正使用のために必要なツール (複数回答) は「マニュアル・ガイドライン」61.0%、「患者向けパンフレット」56.1%、「講演会・研修会」28.4% であった。

【考察】薬剤耐性 (AMR) アクションプランが発表されて 2 年を経過しているが、診療所医師の間でのアクションプランの認知度は高いとはいえない。その一方、抗菌薬適正使用の重要性はよく理解されており、抗菌薬の適正使用に心がけている医師が多いことが明らかになった。しかしながら、感冒の多くに抗菌薬を処方しているとの回答も一定数あることから、医師によって処方パターンが大きく異なっているものと考えられ、アクションプランや感染症診療への関心が低い医師群にいかにかアプローチするかが課題といえる。マニュアル・ガイドライン、患者向けパンフレットなど、医師の診療や患者の理解を助けるツールを希望する回答が多く、これらのツール作成によって診療所のニーズに応え抗菌薬適正使用を推進できるものと期待される。

本調査では回答率を上げるための工夫にも関わらず 18.1% と低い回答率にとどまった。調査の時期や方法の課題に加え、関心の低さが影響した可能性があり、薬剤耐性対策や抗菌薬適正使用についての関心を高めていく必要がある。

## 特別枠

### 感染症危機管理専門家 (IDES) 養成プログラムのご紹介

厚生労働省健康局結核感染症課

野田 博之

近年、国境を越えた往来の増加、都市の過密化、行動様式の多様化など、様々な要因により新型インフルエンザやエボラ出血熱、MERS、ジカウイルス感染症などの新興・再興感染症が出現し、人々の健康に対する世界的な脅威となっています。こうした、国際的に脅威となる感染症に対する危機管理には、感染症に関する臨床経験や疫学知識のみならず、行政マネジメント能力、国際的な調整能力等、総合的な知識と能力が求められます。同時に、国民の生命と健康を新興・再興感染症から守るためには、こうした知識と能力を有する人材を継続的に育成し、国内外で活躍し

ていただくことが不可欠です。

厚生労働省では、平成27年度から国際的に脅威となる感染症の危機管理対応で中心的な役割を担う将来のリーダーを育成するため、関係機関がネットワークをつくり、感染症危機管理専門家（通称：IDES）プログラムを開設しました。このプログラムは2年間のプログラムです。1年目は国内関係機関（厚生労働省、国立国際医療研究センター病院、国立感染症研究所、検疫所等）に、2年目は国外協力機関（WHO本部、米国保健福祉省、英国公衆衛生庁等）において、研修を行います。このプログラムを通して、感染症危機管理に必要な、専門分野の理解及び実践能力（行政、感染症、疫学等）、コミュニケーション力（リーダーシップ、チームワーク、海外機関との連絡等）、情報管理能力（収集、分析、発信）を身につけ、プログラム修了後は、感染症危機事案の発生時に厚生労働省の要請を受け、アウトブレイク発生地へ派遣される候補者となります。

これまで、1～4期生の計14人がこのプログラムに参加しています。感染症、熱帯医学、小児科、公衆衛生、産婦人科、血液内科、HIV/AIDS、呼吸器科等、参加者の専門領域は様々ですが、このプログラムを通して、それぞれの専門性を高めるとともに、行政や疫学等への理解を深め、修了後はそれぞれの分野の第一線で活躍しています。

IDES養成プログラムは、毎年9～10月頃に翌年度の新規採用者を募集します。「我こそは！」と思う方のご応募をお待ちしております。

<感染症危機管理専門家（IDES）養成プログラム>

[http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou\\_iryou/kenkou/ides/index.html](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/ides/index.html)

ランチョンセミナー1

#### DEVELOPMENT OF THE HZ/SU ZOSTER SUBUNIT VACCINE AND IMPLICATIONS FOR HERPES ZOSTER PREVENTION

Global Medical Affairs Lead, Zoster, GSK

Romulo Colindres

Introduction : The HZ/su subunit candidate shingles vaccine has been developed by GSK to overcome challenges of age-related decline in immunity and thereby help to prevent Herpes Zoster (HZ) and its complications. GSK aimed to develop a non-live vaccine, which elicited robust and durable immune responses and protection in older adults and could be given to immunosuppressed individuals.

Objective : Here we review the principles underlying the development of HZ/su and describe the clinical development plan which aimed to demonstrate immunogenicity, safety and efficacy in older adults.

Results : The HZ/su formulation combines a Varicella Zoster Virus (VZV) glycoprotein E (gE) antigen with a proprietary adjuvant system AS01B.

Efficacy of HZ/su against HZ compared to placebo was

97.2% (95% confidence interval [CI], 93.7 to 99.0 ;  $p < 0.001$ ) in adults  $\geq 50$  YOA and 91.3% (95% CI, 86.8 to 94.5% ;  $p < 0.001$ ) in adults  $\geq 70$  YOA. Age independent efficacy was observed across age groups (50-59 ; 60-69 and  $\geq 70$  YOA) and persisted at a high level for the whole duration of the studies i.e. at least 4 years after vaccination. The majority of adults who received HZ/su in clinical trials reported local injection site as well as general symptoms. Serious adverse events occurred at similar rates in both groups.

Conclusions : The vaccine was approved in Canada and the US for the prevention of herpes zoster for adults aged 50 years and older in October 2017 and has been subsequently recommended for use by the Centre for Disease Control and Prevention's Advisory Committee on Immunization Practices in US.

ランチョンセミナー2

#### 感染症領域で期待されるプロバイオティクスをどう生かすか

東北医科薬科大学大学院薬学研究科臨床感染症学教室

藤村 茂

我々は以前より「整腸剤」に分類される医薬品として、ビフィズス菌、乳酸菌、酪酸菌製剤を臨床で用いてきた。これらの薬剤の適応は、腸内細菌叢の異常による諸症状の改善であるため、主に抗菌薬による副作用の下痢を抑制する目的で、抗菌薬とともに処方されることが多かった。また、これらの薬剤はOTC薬としても発売されるものもあり、抗菌薬投与にかかわらず、食あたりなどの下痢や軟便など一般市民の健康維持にも広く用いられている。その整腸作用は、これらの製剤に含まれるプロバイオティクス菌により産生される乳酸、酢酸、酪酸などの短鎖脂肪酸が腸内pHを低下させ有害細菌の増殖を抑制することに起因する。プロバイオティクスには、これと同様の作用機序を有するヨーグルトなどの食品も発売されてきており、これらの中には論文報告等、エビデンスを積み重ねているものも出てきている。これらは医薬品ではないため、用法用量の設定はなく、臨床効果としての有効性が承認されている訳でもない。しかしながら、感染症治療における補助的な役割が期待されているものも少なくない。例えば、生菌が産生する前述の短鎖脂肪酸以外に、小腸から吸収された菌体外多糖（EPS）が、免疫系を刺激し主にウイルス感染防御能を高めるとする食品がある。またピロリ菌の除菌効果を高め、かつ静菌作用も示されたヨーグルトもある。これらのプロバイオティクス菌は、生きたまま腸管内に届かなければ病原微生物に対する活性が低下することから、嫌気性菌が多いプロバイオティクス菌を製品の状態ですべて失活させないことに加え、摂食後に胃酸で死滅しない工夫が求められる。

こうしたなか、最近では生菌を用いるのではなく、乳酸

菌の死菌体を経口摂取することにより小腸で吸収され、ヒトのプラズマサイトイド樹状細胞 (pDC) 活性を高める食品が発売された。これによる抗ウイルス作用を示す成績も報告されている。

薬剤耐性 (AMR) が世界規模で問題になっており、さらに抗菌薬開発が停滞してきている今日において、政府レベルで抗菌薬の不適切な使用を抑制する動きが活発になってきた。その一つとして、昨年ウイルス感染症に抗菌薬を投与しないことが強いメッセージとして発信された。プロバイオティクスは、あくまでそれ単独で感染症を治療できるわけではないが、治療や予防の補助的な効果が期待され、不必要な抗菌薬使用を抑えるプロバイオティクスの可能性が期待される。本講演ではこうした最近の話題を紹介する予定である。

### ランチョンセミナー 3

#### 小児マイコプラズマ感染症の現況

川崎医科大学小児科

大石 智洋

我々の施設では、2008年から継続して、全国の医療施設と共同で、小児マイコプラズマ感染症の研究を継続して行っている。2011~2012年における大流行では、症例数の急激な増加はもちろんのこと、マクロライド耐性率も急激に上昇した。当科のデータにおいて、マクロライドに感受性のあるマイコプラズマ株が検出された症例では48時間以内の解熱が認められている。したがってマクロライド投与後48時間以降解熱のない場合はマクロライド耐性マイコプラズマによる感染を考慮することが妥当と考えられ、その後発行された小児マイコプラズマ感染症に対する治療のガイドラインにも同様の記載がされた。ガイドラインに沿った治療薬の適切な使用により、その後マイコプラズマ感染症の流行の終息と共にマクロライド耐性率も減少していった。治療法と共に、マイコプラズマ感染症における診断法も進歩してきた。以前はペア血清による診断がスタンダードであったため、急性期の確定診断が困難であったが、近年、様々な抗原診断法が開発された。LAMP法は遺伝子法であり、かなり感度もよいが、施設内ですぐに施行できる施設は少なく、多くは外注検査のため、結果判明に時間を要する。マイコプラズマ感染症においてもイムノクロマト法が開発され、その簡便さおよび結果判明の迅速さが特徴であるが、マイコプラズマ感染症の、他の病原体と異なる種々の特徴のため、感度は必ずしも高いとは言えない。そのような中で、銀増幅法を利用したイムノクロマト法も開発された。このような状況の中、2016年に、再度小児マイコプラズマ感染症の流行を認めた。2011~2012年の大流行時は、約2年、流行が続いたが、2016年の流行は1年以内におさまった。日本全国ではこのように周期的な小児マイコプラズマ感染症の流行があるが、近年の状況、つまり、2016年の流行は以前の大流行ととの違いはあったのか、その他近年の流行を含めた最近の検出株などに何か特徴があるのか等、これまでの経緯や近々迄のデータも紹

介しながら、小児マイコプラズマ感染症につき概説する。

### ランチョンセミナー 4

#### 肺炎の罹患リスクを考慮した肺炎予防の重要性

琉球大学医学部附属病院/琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科学 (第一内科)

藤田 次郎

肺炎はありふれた疾患であり、また「老人の友」とも言われている。平成23年度、肺炎は日本人の死因の第3位となり、高齢化社会に向けて、新たな治療戦略が求められている。高齢者においては、様々な基礎疾患を有することから感染症が重篤化しやすい。例えば糖尿病患者は、血糖コントロールが不良であればあるほど感染症を併発しやすい。その機序として、貪食細胞の機能低下があげられる。慢性閉塞性肺疾患の急性増悪の主要な原因は、ウイルスや細菌などによる気道感染で健康な人より易感染性で、また重症化しやすい。その機序として気道クリアランスの低下が考えられる。心不全患者においては、感染症が心不全を増悪させるだけでなく、心不全患者が呼吸器感染にかかりやすいことも知られている。その要因として、換気障害、および肺のうっ血が関与する。担癌患者が感染症に罹患しやすい要因は、癌の進行による免疫機能・臓器機能の低下、診断や治療などによる易感染性、および腫瘍の浸潤により各臓器に感染しやすい場がつくられること、などが挙げられる。

2005年に出版された「成人市中肺炎診療ガイドライン」では、市中肺炎の治療において、細菌性肺炎と非定型肺炎を鑑別することが特色となっている。わが国においてのみ、このような分類が活用できる背景として、肺炎の診療に際して、起炎菌の同定のためのグラム染色、細菌検査、迅速診断キットが簡便に使用でき、かつ画像診断も積極的に活用することが可能であることがあげられる。さらに高齢者の肺炎に対応すべく、わが国の実情に対応したNursing and Healthcare-associated pneumonia (NHCAP: 医療・介護関連肺炎) という概念が提唱され、2011年8月に日本呼吸器学会から診療ガイドラインが発行された。NHCAPの起炎菌としては、口腔内常在菌、または嫌気性菌の関与が重要であることから、これらの菌種をターゲットとした治療戦略が求められる。ただしこのガイドラインでの治療方針は、医療事情の異なる米国の院内肺炎の治療方針をそのまま持ち込んだために、過剰診療となる可能性を含んでいることに留意する。

さて2017年には、これまで発表された3つの肺炎診療ガイドラインを統一する形で、成人肺炎診療ガイドライン2017が発表された。その中で提示されたclinical questionsの中で強く推奨されたものが、1) 市中肺炎診断における重症度評価、2) 重症市中肺炎患者の原因菌診断での血液培養、3) 市中肺炎治療における注射用から内服抗菌薬への切り替え、4) 高齢者の肺炎予防での肺炎球菌ワクチン接種、5) 高齢者の肺炎予防でのインフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの併用接種、および6) 成人のインフ

ルエンザ関連肺炎予防での抗インフルエンザ薬投与である。これらの6つの中で、3つは予防に関するものである点が注目される。またインフルエンザウイルス感染症に際し、肺炎を合併しやすい高危険群の中に、介護施設や老人ホームなどへの入居者、65歳以上のもの、呼吸器疾患（喘息）、心疾患（高血圧単独は削除）、悪性疾患、腎疾患、慢性肝疾患、糖尿病、血液疾患（ヘモグロビンの異常）、免疫抑制状態、および気道のクリアランスを悪化させる神経疾患、などの基礎疾患を有するもの、があげられる。さらに外来患者における年齢別インフルエンザ肺炎合併率は、0～15歳：0.14%、16～64歳：0.83%、65～79歳：2.06%、80歳以上：13.3%と年齢が上昇するほど増加する。

本セミナーでは、臨床的に重要な疾患である肺炎をテーマとし、その疫学、病態、画像診断上の特徴、起炎菌の種類と抗菌薬による治療戦略、およびワクチンや口腔ケア、去痰剤などによる予防方策について概説したい。

#### ランチオンセミナー 5

呼吸器感染症診療における Antimicrobial Stewardship の実践—予後改善と耐性菌抑制をどう両立させるか？—

東北医科薬科大学医学部感染症学教室<sup>1)</sup>、東北医科薬科大学病院感染症内科・感染制御部<sup>2)</sup>

関 雅文<sup>1)2)</sup>

肺炎やインフルエンザ、そして感冒などに代表される呼吸器感染症診療で抗菌薬を使用する際、個々の患者に対して最大限の治療効果を導くと同時に、有害事象をできるだけ最小限にとどめたい。さらに、いち早く感染症治療を完了（最適化する）する目的で、感染症専門の医師や薬剤師、臨床検査技師、看護師がチームを構成し、一体化して主治医の支援を行う Antimicrobial Stewardship (AS) およびその Team (AST) の考え方は、院内および地域全体で、適切な感染症診療が行われる上で、きわめて重要となる。

安易な（不適切な）抗菌薬の使用は、その抗菌薬への感受性を低下させ、耐性菌を蔓延させる原因にもなるため、ASの推進およびASTを設立することは耐性菌の出現を防ぐ、あるいは遅らせることができ、医療コストの削減にも繋がることは言うまでもない。

特に、緑膿菌など耐性リスクも高い原因菌による感染症治療においては、カルバペネム系薬やニューキノロン系薬を中心とする広域抗菌薬が初期治療薬として選択されやすく、かつ、使用は長期化することがありうるため、その診療は慎重に行われるべきである。これまでのわが国の多くの施設では、感染制御チーム（Infection Control Team：ICT）の努力によって、診断および治療、予防面での対応が進み、MDRPに代表される多剤耐性菌は以前ほど見られなくなったものの、まだ、時折アウトブレイクが報告されている。

また、わが国では、特に慢性気道感染症診療において、マクロライド系薬の少量長期投与が広く一般的となっており、一定以上の効果を示しているものの、マクロライド系薬が本来の抗菌薬として機能を失いつつある現況も存在す

る。

これを受けて、アクションプラン2016では、緑膿菌についてはカルバペネム（イミペネム）耐性率10%以下に、大腸菌についてはフルオロキノロン耐性率を25%以下、そして肺炎球菌のペニシリン耐性率を15%以下に低下させる、との文言が入り、抗菌薬適正使用支援（AS）ガイドランス2017も発表され、これらの菌をはじめとする薬剤感受性は感染症医やAST、ICTの大きな目安としてきわめて重要である。

今回のセッションでは、呼吸器感染症診療の原則を、様々なガイドラインや症例に触れながら紹介し、その中で、予後改善のための抗菌薬治療を続けつつ、ASガイドランス2017などに代表される耐性菌抑制のための方策、例えば、私自身が行っている薬剤部や細菌検査室との連携、TDMなどを通じた現場での抗菌薬投与設計などの内容も含めてご紹介したい。

#### ランチオンセミナー 6

HIV 感染症—長期管理時代における TAF の役割—

1. HIV 治療の課題に対する TAF の位置付け

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター

湯永 博之

2. TAF の安全性評価

国立病院機構大阪医療センター臨床研究センター  
エイズ先端医療研究部

渡邊 大

近年、治療の進歩により HIV 感染者の生命予後は非感染者とほぼ変わらないレベルにまで改善され、患者の高齢化が進んでいる。実際、2016年に報告された国内の新規 HIV 感染者/AIDS 患者の中で、50歳以上が占める患者の割合は約20%に及んでおり（厚生労働省エイズ動向委員会：平成28（2016）年エイズ発生動向）、患者の高齢化は悪性腫瘍や脂質異常症、慢性腎臓病（CKD）、骨代謝異常等、様々な合併症と関係することから、合併症のケアなどが課題となっている。また、HIV 治療は2015年WHOガイドラインにおいて、CD4数にかかわらず全ての HIV 感染者に開始することが推奨され、国内外のガイドラインでも年々治療開始が早期化されている状況下において、治療自体が長期化している。

このような実情を踏まえ、抗レトロウイルス療法（Anti Retroviral Therapy：ART）における薬剤の選択は重要となる。ARTにおいて、核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）である TDF は抗ウイルス効果と忍容性の高さからバックボーンとして推奨され、長きにわたり抗 HIV 治療の中心的役割を担ってきた。しかし一方で、TDF 投与により尿細管障害を起因とする腎機能障害や骨密度の低下などが報告され、高齢者や腎機能低下患者での使用については懸念がある。この懸念点を改良したのがテノホビル（TFV）の新たなプロドラッグであるテノホビル アラフェナミド（TAF）フマル酸塩であり、腎や骨に及ぼす影響が少ない

薬剤として期待されている。

TAFはTDFと比較して約10分の1の用量でTDF投与時より高いTFV-DPのリンパ球中濃度を得ることができ、TDFと同等以上の抗ウイルス効果を示す。また、TAFは尿細管障害の要因の一つとされるTFVの血漿中濃度がTDF投与時より低いことが確認されている。

現在の国内の治療ガイドラインではTAFを含む製剤としてゲンボイヤ配合錠とデシコビ配合錠が推奨されており、高齢化に直面するHIV診療の現場において、既にTDF製剤に代わって本格的に使用されている。一方、本邦では抗HIV薬は国内臨床試験を実施することなく、海外臨床試験成績をもって迅速承認されるため、TAF製剤においても、日本人における市販後の安全性について評価していくことが重要である。本セミナーでは、HIV感染者の高齢化に伴うHIV感染症の諸問題について整理し、これからのTAFの位置付けを考察するとともに、診療経験が豊富な施設の使用経験で得られたデータから日本人でのTAF製剤の安全性の評価について紹介したい。

#### ランチョンセミナー7

##### 肺炎球菌感染症をめぐる最近の動向と話題

国立感染症研究所感染症疫学センター

大石 和徳

肺炎球菌はヒトの鼻咽頭に保菌され、しばしば中耳炎や菌血症を伴わない非侵襲性、髄膜炎や菌血症を伴う肺炎などの侵襲性肺炎球菌感染症 (IPD) を惹起する。また、本菌には90以上の莢膜血清型が存在し、その病原性に関与している。肺炎球菌の莢膜血清型による侵襲性疾患を起こすポテンシャルについて、個々の血清型は保菌の持続期間とIPDの発病率を決定するとされている (Sleeman, et al. J Infect Dis 2004)。すなわち、侵襲性の高い血清型では、保菌の頻度が低く、またその持続期間も短い、IPDの発病率は高い。

わが国では、現在、小児において結合型肺炎球菌ワクチン (PCV)、65歳以上の成人に対しては23価莢膜ポリサッカライドワクチン (PPSV23) が定期接種として導入されている。これまでに、小児においてはワクチン含有血清型によるIPDの劇的な減少と非ワクチン型によるIPDの増加が報告されている (Suga, et al. Vaccine 2015)。

一方、2013年度から開始した10道県で実施された成人IPDサーベイランス研究班 (厚生労働省研究班) において、小児PCV7導入の間接効果によると考えられるIPD原因菌のワクチンカバー率の低下が認められている (Fukusumi, et al. BMC Infect Dis 2017)。同研究班において、2016年度までに原因血清の判明したIPD 897症例が登録された。2013~2015年度までは原因菌として血清型3が最も頻度が高かったが、2015年からは血清型12Fが増加し、2016年には血清型12Fの分離頻度が最も高かった。同様の12F IPDの増加は2006~7年にも国内で報告されている。12Fは侵襲性の高い血清型と考えられており、急速に拡散し、その後消失するその特徴的な流行状況が

1986年~2009年のアラスカにおいても報告されている (Zulz T, et al. J Clin Microbio, 2013)。

本研究班において、IPD 897症例において、5年以内のPPSV23接種歴を含む患者情報を収集し解析を行った。これらのIPD症例中、PPSV23ワクチン型IPDと非ワクチン型IPD症例の割合の比較からワクチン効果を確認することができた (Broome, et al. N Eng J Med, 1980)。

小児のIPDサーベイランス (AMED研究 菅班) においては、小児に対するPCVの導入後、2012年以降5歳未満の小児のIPD罹患率は2008年~9年をベースラインとすると、これより約60%減少した。しかし、その後6年間の罹患率はほぼ横ばいであり、その原因菌のほとんどがPCV13ワクチンに含有されない血清型である。今後、小児の肺炎球菌ワクチン戦略について更なる議論が必要である。一方、2014年10月から65歳以上の成人に対してPPSV23の定期接種が開始され、5歳間隔で5年間の経過措置が2019年3月に終了する。しかしながら、経過措置期間の各年における接種対象者の接種率は2015年度では33.8%に留まっている。このため、定期接種対象者に対してさらにPPSV23の接種の意義を周知し、接種行動を促すことが求められる。

#### ランチョンセミナー8

##### インフルエンザの診断・治療・予防の進展

日本臨床内科医会インフルエンザ研究班

池松 秀之

インフルエンザの流行に対して、日本では、患者を早期に診断し、抗インフルエンザ薬を使って治療を行うことが、世界に先駆けて一般的に普及しており、インフルエンザ診療の先進国となっている。2009年A (H1N1) pdm09ウイルスが流行し、多くの国で多数の患者の発生と死亡例が報告されたが、日本における死亡者は著しく少なく、迅速診断キットによる早期診断とノイラミニダーゼ阻害薬による早期からの治療が有用であったと考えられている。その日本におけるインフルエンザの診断・治療・予防は、さらに進化を続けている。

インフルエンザの流行は毎年のように繰り返され、流行するウイルスの型・亜型は毎年異なっている。2009年のA/H1N1pdm出現以降も流行様式は毎年変化しており、現時点では規則性は見出されておらず、次の流行を予測するのは困難な状況である。インフルエンザの診断には、免疫クロマトグラムを原理とした迅速診断キットが使用されている。この迅速診断キットの感度には限界があり、発症からの時間が短い場合などの理由によりウイルスの増殖がまだ少ない場合は診断が出来ないことが認識されている。現在の迅速診断キットにおいては発症からの時間が6時間未満でも、臨床的には有用と考えられる感度が得られている。また、この問題に対する挑戦として、免疫クロマトグラムによる検出感度を高める方法や、免疫クロマトグラム法とは異なる原理の感度の高い検出機器の開発が続いている。既に幾つかの製品が承認され、使用されているが、その一

部での実際の臨床での成績を紹介したい。

インフルエンザの治療には4種のノイラミニダーゼ (NA) 阻害薬、オセルタミビル (商品名: タミフル)、ザナミビル (商品名: リレンザ)、ペラミビル (商品名: ラピアクタ)、ラニナミビル (商品名: イナビル) が広く使用されている。NA 阻害薬以外の抗インフルエンザ薬として RNA ポリメラーゼ阻害薬が承認されており、さらに、Cap エンドヌクレアーゼ阻害薬も新たに開発され、臨床に用いられる日も近づいているようである。これまでの NA 阻害薬の臨床効果や、NA 阻害薬へのウイルスの感受性および NA 阻害薬への耐性を誘導する NA の遺伝子変異についてのサーベイランスの状況を紹介したい。

インフルエンザの予防の基本はワクチンであるが、その効果はまだ満足できる状況ではないと思われる。インフルエンザウイルスは変異により宿主の免疫を逃れて感染を起こすが、この変異がワクチン効果へ影響を与えていると考えられている。インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン (HA) 遺伝子の解析結果から得られた現行の不活化ワクチン株と実際に流行したウイルスの HA 比較の成績を紹介する。インフルエンザワクチンの効果を高めることが望まれているが、海外で既に導入されている新規のワクチンの情報についても紹介したい。

#### ランチョンセミナー 9

米国での感染症診断におけるマルチプレックス遺伝子関連検査システムの臨床応用

Virginia Mason Medical Center, USA

千原 晋吾

微生物検査における感染症診断用マルチプレックス遺伝子関連検査システムとは、細菌やウイルス、薬剤耐性遺伝子などの標的核酸を1回の測定で検出するシステムである。自動多項目同時遺伝子関連検査システム Verigene システム (以下 Verigene システム) は、その代表的なシステムの一つである。本システムは、検体の前処理を行う Verigene プロセッサー SP と測定結果の解析を行う Verigene リーダーから構成されており、マイクロアレイ法を測定原理として、アレイ基板上で捕捉した標的核酸配列を銀粒子の散乱光により高感度に検出する。測定検体の標的核酸を PCR 法により増幅させ、特異的プローブにより検出することで、分離培養による細菌の単独コロニー形成工程が不要となり、迅速な検査が可能となる。検査に要する時間は、検査薬 (パネル) によって異なるが 2.0~2.5 時間で結果を得ることが出来る。専用試薬は目的に応じて、敗血症、*Clostridium difficile* 感染症、腸管感染症、呼吸器感染症などの専用パネルが用意されている。

日本では、Verigene システムの敗血症専用試薬として、Verigene 血液培養グラム陽性菌・薬剤耐性核酸テスト (以下 BC-GP パネル) と Verigene 血液培養グラム陰性菌・薬剤耐性核酸テスト (以下 BC-GN パネル) の2種類のパネルが販売されている。敗血症の主要な病原性微生物の同定と薬剤耐性遺伝子を同時に検出することから、極めて臨

床的有用性が高く、昨年6月1日から保険が適用された。また、*Clostridium difficile* 感染症、腸管感染症などのパネルの開発が進められていると聞いている。

一方、米国では、BC-GP パネルと BC-GN パネル、腸管感染症 (EP パネル)、呼吸器感染症 (RP パネル) などのパネルが細菌検査の効率化や治療薬選択の適正化に期待出来ることから、既に多くの施設でルーチン検査として導入されている。Infectious Diseases Society of America (米国感染症学会) は、適切な抗菌薬による治療開始までの時間、再感染率、死亡率、入院期間、医療コストなどの改善を目標として、2016年 Antibiotic Stewardship Program (抗菌薬適正使用プログラム) のガイドラインで、BC-GP パネルや BC-GN パネルなどによる迅速マルチプレックス遺伝子関連検査を推奨検査として指定している。また、腸管感染症や呼吸器感染症のマルチプレックス遺伝子関連検査薬についても、関連学会により有効性の検証が進められている。

当院、Virginia Mason Medical Center (バージニア・メイソン・メディカル・センター) は、シアトルに在る 336 床の急性期病院である。敗血症および腸管感染症の検査に Verigene システムの BC-GP パネル、BC-GN パネルそして EP パネルをルーチン検査として導入しており、2017 年における Verigene システムを用いた検査数は、BC-GP パネル 185 回、BC-GN パネル 131 回、EP パネルで約 2,000 回となっている。本講演では、当院での Verigene システムの運用方法や臨床的評価などについて発表する予定である。

#### ランチョンセミナー 10

マスギャザリングに対する感染症対策 —2019 ラグビーワールドカップ, 2020 東京オリンピック・パラリンピックに向けて—

川崎市健康安全研究所

岡部 信彦

平昌冬季オリンピック・パラリンピックが終了し、いよいよ 2019 年ラグビーワールドカップ (RWC)、2020 年東京オリンピック・パラリンピック (オリパラ) の出番となってきた。国内でも、スポーツでの国内大会、国際大会は数多く開催されており、またスポーツに限らず多くの人の集まるイベントが毎日のように国内のどこかで開催されている。マスギャザリング (Mass Gathering) とは「一定の期間、限定された地域で、同じ目的で多くの人が集まる」と定義されるが、RWC では観客動員数 200 万人、東京オリンピックで 1,000 万人、パラリンピックで 200 万人を見込んでおり、その数と動きはけた違いに大きい。単純に言えばオリパラは、短期間に東京の人口が 2 倍になることであり、RWC は観客数はやや小規模になるが会場は北海道から九州までと広範囲になる。感染症は、人の集まり、人と物の動きの大きさで、発生・拡大のリスクが高まる。希少感染で感染の拡大もそれほどではないものであれば影響は少ないが、感染の拡大が速やかなものであれば感染者は

増加し、患者の増加が著しければ基本的には軽症疾患であっても重症者数は多くなる、となれば今回のビッグイベントに対しては、感染症対策は必須である。

感染症対策と言っても、さまざまである。日本にない病原体が持ち込まれる、海外にない病原体が持ち出される、観客・選手・報道陣・ボランティアによって運び込まれ、流行し、運び出される。食中毒、流行性疾患の移動（冬の南半球から夏の北半球へなど）、希少疾患の発生、意図的な病原体散布（バイオテロ）、早期検知、医療としての対応、イベント継続の可否（例えば MERS 発生、パンデミック発生など）、そしてそれらの情報の適切な提供、パニック対策などもある。○○国あるいは地域は○○が発生しているのだから来日を見合わせてほしいなどとはなかなか言えるものではないし、日本に行くのであればあらかじめ○○の予防薬や○○ワクチンをやっておくべきだ、などと言われるのもみっともない。

マスコガザリングの開催中に、感染症発生を完全に封じ込めるのは困難を極めるが、感染症対策の第一歩は、早期検知・拡大の防止、そしてあらかじめワクチンなどで防げるものは適切にそれらを利用することであり、そして何よりも、公衆衛生環境そして個人衛生（personal hygiene）の向上である。

限られた時間でマスコガザリング時の感染症対策のすべてを述べることはできないが、ことに輸入感染症の予防と早期検知という観点から今回の話題をまとめてみたい。RWC、オリパラ、いずれも競技の闘いの場面だけではなく、感染症との闘いも地味ながら注目されているところである。

#### ランチョンセミナー 11

選択肢が増え多様化した抗 HIV 治療薬をどう使い分けするか

横浜市立市民病院感染症内科

立川 夏夫

HIV は現在約 25,000 人の患者が国内に存在し、毎年約 1,500 人のペースで増加している。「いきなりエイズ」の新規エイズ患者が新規 HIV 報告数の 3 割を占めることなどにより、実際の国内 HIV 感染者数は報告件数を大幅に上回っていることが懸念されている。HIV 感染を早期に見出し、適切な治療を受けることが感染拡大防止に重要である。HIV (human immunodeficiency virus) 感染症の治療は、各抗 HIV 薬の開発や、そしてそれらの薬剤を用いた抗 HIV 療法 (ART; antiretroviral therapy) によって、大きな進歩を遂げた。これに伴い、エイズによる死亡数とエイズ関連疾患の発現頻度は著しく減少した。しかし、これらの治療法の急速な進歩をもってしても、未だ体内からの HIV の完全な排除は困難であり、生涯に渡る日々の抗 HIV 薬の服用が患者の負担になっている。HIV 感染症治療の原則は血中ウイルス量を検出限界以下に抑え続けることを目標として、原則として 3 剤以上からなる ART で開始すべきであり、治療により免疫能のいくつかの指標が

改善しても治療を中止してはならない (HIV 感染症「治療の手引き」第 21 版より)。従って、生涯に渡り服薬アドヒアランスを保ち、ART の効果を維持することが必要であり、そのためには患者個々の状態や環境に応じた薬剤選択、治療戦略が不可欠であると考えられる。現在までに国内で利用できる抗 HIV 薬にはプロテアーゼ阻害薬、インテグラーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬などの key drug をベースとした推奨される組み合わせがあり、それぞれバックボーンと称される核酸系逆転写酵素阻害薬と主に組み合わせられる。1 日 1 回の投与や STR (single tablet regimen) が一般的になりつつあり、多くの患者の一助となっているが、これらを適応するにあたり、治療開始に関する患者の考え、アドヒアランス、服薬剤数・服薬頻度・食事などの条件、HIV 感染症の重症度、副作用、合併症、妊娠、薬物相互作用、コストなどを考慮し、個々の患者に応じて選択することが必要である。アドヒアランスにおいては、その事前の評価や、処方後内服中の評価、多職種連携などによるサポートなど決め細やかな対応が必要になる。本セミナーで紹介する最新の学術的知見に基づいた個別医療に関する実践的な戦略と取り組みを日々の診療に役立てて頂きたい。

#### ランチョンセミナー 12

##### 一般医療施設における呼吸器感染症の迅速診断

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

石田 直

一般に、感染症における迅速診断の意義は、病原微生物の迅速な検出により、早期診断および適切な治療が可能となることと考えられる。呼吸器感染症においても、頻度が高く疫学的に重要なもの、特別な抗菌薬を必要とするもの、薬剤耐性が問題となっているもの、培養が困難なもの、抗体上昇に時間を有するもの等の病原微生物が対象となる。迅速診断検査には、PCR 法や LAMP 法などの遺伝子学的検査、イムノクロマトグラフィー法、酵素免疫測定法など種々みられるが、本講演では、一般施設で施行されているまたは施行可能と思われる迅速診断を中心に述べてみたい。

イムノクロマトグラフィー法は、臨床で Point of care testing (POCT) として汎用されている方法であり、多くの迅速診断キットが発売されている。本邦では、冬季にはインフルエンザの診断のために頻用されるが、その感度も考慮して臨床症状と併せて診断を行うべきである。肺炎領域においては、肺炎球菌の喀痰中抗原、肺炎球菌とレジオネラの尿中抗原検査が広く使用されている。

近年、新しい抗原検査のターゲットとして、リボゾーム蛋白 L7/L12 が注目されるようになった。L7/L12 抗原は、リボゾームを形成する蛋白の 1 つであり、すべての細菌が保有し、菌種ごとに特異的なアミノ酸配列を持つ。この菌種固有の領域を識別するモノクローナル抗体を用いることで菌種の同定が可能になる。現在、マイコプラズマについ

て製品化されており、臨床データが集められている、肺炎球菌については、マウスモデルで肺内菌数とL7/L12抗原量が相関していることが報告されている。

レジオネラについては、現在の尿中抗原診断キットでは、*Legionella pneumophila* serogroup 1 (LPSG1) しか検出できないことが問題である。レジオネラ肺炎の半数弱は、LPSG1以外の菌種によるものとされているが、我々の検討では、LPSG1以外の菌種による肺炎は、非典型的な臨床像を呈することもしばしばみられ、的確な診断と治療が必要となる。現在、L7/L12をターゲットとしたイムノクロマト法が開発されている。

LAMP法は、一般医療施設でも施行可能な、簡易で迅速な測定可能な遺伝子増幅法である。呼吸器感染症についてはレジオネラ、結核、インフルエンザウイルス等で実用化されていたが、近年百日咳菌検出キットが上市され、診断基準の一つとなっている。小児科における検討では、当キットは培養法よりも感度が高く、血清診断測定法より特異度が高いことが示された。成人領域では、百日咳の臨床症状は非典型的であり、発症から医療機関受診まで日数が経過していることが多いため、有用性がどの程度認められるかは、今後の課題である。

複数の病原体に対するPCR増幅反応をまとめて行うmultiplex PCR法も一部の施設では行われている。海外での市中肺炎に関する検討では、病原体の検出率が高く、なかでもウイルスの関与が高いことが報告されている。また、結核菌のPCR検査を短時間で行うことができるキットも発売されており、海外ではこれをPOCTとして使用する試みもなされている。

臨床検体から検出された菌を迅速に同定することも、感染症の迅速診断には必須である。質量分析計(MALDI-TOFMS)をもちいた細菌同定も、多くの施設で取り入れられるようになり、検出菌の早期同定に役立っているが、遺伝子学的に近似の菌種は区別できない問題点もある。現在は、培養で得られたコロニーを分析する方法がとられているが、検体から直接同定する試みも行われている。

#### ランチョンセミナー 13

### 本邦および米国における臨床症状別アプローチに基づいた迅速遺伝子検査の現状と期待

#### 1. 日本の潮流と今後

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野<sup>1)</sup>、長崎大学医学部臨床検査医学<sup>2)</sup>、長崎大学病院検査部<sup>3)</sup>

柳原 克紀<sup>1)2)3)</sup>

感染症診療において、微生物検査は大切である。菌種の同定や薬剤感受性は、分離培養法や生化学的同定法など一定の時間を要するため、さらなる進化や迅速化が求められている。微生物検査の迅速化の方法の一つとして、核酸増幅検査法に代表される遺伝子検査システムの活用があり、現時点では、培養が困難な微生物、結核菌等の培養に比較的長時間を要する微生物などを対象とした遺伝子検査が行

われている。しかし、従来の遺伝子検査では核酸の抽出・増幅・検出を別々に実施する必要があり、操作が煩雑で前処理に時間がかかるという操作上の問題や、検体数の少ない施設では採算が取れないために導入できないという医療経済上の問題も指摘されていた。

そこで、工程のほとんど全てを自動化し、検査開始から結果報告までに要する時間が培養検査や従来の遺伝子検査システムと比較して大幅に短縮された、次世代型と呼ばれる遺伝子検査システムが開発されている。また、マルチプレックスPCR法を利用して、数十種類もの病原微生物だけでなく、薬剤耐性遺伝子や毒素遺伝子などを一度で検出できる試薬の開発も進められている。

感染症学会では、感染症遺伝子検査に関する意見を集約するため、アンケート調査を実施した。多くの会員から、その必要性和有用性には期待するものの、導入困難な理由として、保険適応がないことやインフラ・人員不足が挙げられた。以上のことから、全自動機器の早期承認や保険適応の追加が強く望まれることが明らかになった。これを受けて、臨床微生物学会とも連携しながら、多項目遺伝子関連検査の実施指針を策定した。

本講演では、我が国における迅速遺伝子検査の現状と期待に関して、学会としても活動も含めてお話ししたい。

### 2. IMPACT OF FILMARRAY RAPID MOLECULAR SYNDROMIC TESTING ON PATIENT CARE, OUTCOMES AND ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

Scientific and Medical Affairs, BioFire Diagnostics, LCC.

Christine Ginocchio

The use of a syndromic approach to aid in the rapid diagnosis of infectious diseases can have a major clinical impact by overall improving the time to appropriate patient care, thereby reducing morbidity and mortality. FilmArray syndromic screening provides a rapid, accurate and comprehensive diagnosis when clinical presentations overlap, detects pathogens possibly not considered in the primary diagnosis and can rule in or rule out more severe disease. Subsequently, comprehensive diagnostics can promote antimicrobial stewardship through targeted therapy and reduction in the use of unnecessary antimicrobials, reduce length of hospital stay, reduce ancillary testing and define appropriate infection control interventions. Finally, syndromic screening provides important epidemiologic data and allows health care institutions and public health surveillance, essential for the rapid detection of outbreaks and epidemics. This lecture will highlight the benefits of syndromic screening, with consideration of the clinical, financial and diagnostic impacts of this testing.

(日本語)：

感染症を迅速に同定する臨床症状別のアプローチによっ

て、適切な患者ケアまでの時間を改善し、それにより罹患率および死亡率を減少させることによって大きな影響を及ぼし得る。FilmArrayの臨床症状別スクリーニングは、臨床症状が重複した場合に迅速・正確かつ包括的な診断を提供し、初回診断で考慮されない病原体を検出することで、より重篤な疾患を排除することができる。このため包括的な診断は、不要な抗菌薬の削減、入院期間の短縮、補助的検査の削減、適切な感染制御の介入によって、抗菌薬適正使用を促進し得る。最後に、臨床症状別スクリーニングは重要な疫学データを提供し、流行の迅速な検出に不可欠な医療機関や公衆衛生のモニタリングを可能にする。本講演では、臨床的、医療経済的および診断的影響を考慮して、臨床症状別スクリーニングの利点を特に述べる。

#### ランチョンセミナー 14

### 重症感染症へのアプローチ—MRSA 血流感染症の最新の話も含めて—

名古屋大学大学院医学系研究科臨床感染統御学

八木 哲也

「重症」感染症とは、一口に言えばその感染症により「死亡するリスクが高い」状態をいうことになる。血流感染症はそうした重症感染症のひとつであろう。そうした状態の患者を救う第1歩は、そうした患者を適切に見出すことである。新しいSepsis-3ガイドラインでは、Sepsisは「感染症に対する制御不能な宿主反応に起因した生命を脅かす臓器障害」と定義し、sepsisを見出す方法としてSOFA score、またはそれを簡便にしたquick SOFA score (qSOFA)を提唱している。本邦の成人肺炎診療ガイドライン2017では、A-DROPは欧米のCURB-65やPneumonia Severity Index (PSI)に比べても、短期死亡例の予測能において遜色がないとしながらも、このSepsis-3の基準を併記している。今後我が国でも様々な感染症によるsepsisでのqSOFAを用いた重症度評価法の有用性を評価する必要がある。

重症感染症において、初期治療の適切性は患者のように大きく左右する。つまり、エンピリックセラピーが結果的に原因菌に効いているかが重要である。そのために初期治療の抗菌スペクトラムは拡大される傾向にある。その際の戦略として抗菌薬の併用療法が考えられるが、これについては効果と副作用について、十分に考慮する必要がある。併用療法の場合でも抗菌薬の選択はあくまで原因菌を推定して行うこと、併用療法でスタートしたとしても、その前に起炎菌検索を適切に行い、同定・感受性検査をもとにde-escalationすることが重要である。

血流感染症も重症感染症の1つと言えるだろう。感染性心内膜炎を合併する、埋め込み型人工物がある、最初の血液培養陽性時から2~4日間菌血症が持続する、適正な治療に関わらず72時間以内に解熱しない、遠隔感染巣があるような複雑性血流感染症は特に治療に注意が必要である。特にMRSAを含む黄色ブドウ球菌の血流感染症は黄色ブドウ球菌が遠隔病変を作りやすいこともあり、血液培

養の陰性化確認、ソースコントロール、遠隔性病変の評価、十分な治療期間が重要となる。我々もそうしたMRSA血流感染症治療のバンドルを薬剤師が中心となって推進することにより、MRSA血流感染症の治療予後を改善した。本セミナーではさらに、MRSA血流感染症におけるダプトマイシンの有用性、抗MRSA薬とβ-ラクタム薬併用療法の可能性、新しく台頭してきたLivestock-associated MRSA菌血症などの最新の話について紹介したい。

#### ランチョンセミナー 15

### 呼吸器感染症診療の新たな展開

川崎医科大学総合内科学1

宮下 修行

感染症に対する治療は抗微生物薬の使用であるが、その不適切使用や乱用は耐性菌を出現させる。すなわち、まず抗菌薬の必要性を検討し、必要な場合は理論に則った抗菌薬を選択すべきである。しかし適切な抗菌薬使用が実践されているとは言い難く、世界では薬剤耐性菌が増加している。その反面、新たな抗菌薬の開発が頓挫しているため、国際社会でも薬剤耐性 (AMR, Antimicrobial resistance) への対応が大きな課題となっている。2015年5月の世界保健総会では、AMRに関するグローバル・アクション・プランが採択され、厚生労働省において、薬剤耐性対策に関する包括的な取組について議論するとともに、「国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議」のもとに、「薬剤耐性に関する検討調整会議」を設置、関係省庁とも議論及び調整を行い、2016年4月5日、同関係閣僚会議において、我が国として初めてのアクションプランが決定された。

抗菌薬の適正使用に関しては、日本呼吸器学会から2003年に「気道感染症に関する基本的考え方」が公表され、上気道炎への抗菌薬の是非について具体的な考え方が示された。「呼吸器感染症に関するガイドライン」は、国民の健康増進はもとより菌の薬剤耐性化蔓延を防止することが大きな目的である。2017年に公表された「成人肺炎診療ガイドライン2017」では、システマティック・レビューならびにメタアナリシスの結果をもとに具体的な抗菌薬の使い方、抗菌薬以外の補助療法が提案されている。さらに倫理的側面から、QOLを考慮した治療・ケアが提案され、本同学会のワークショップでも取り上げられている。実臨床での本音が議論されることを心から楽しみにしています。

日常診療で遭遇する呼吸器感染症において、もっとも頻度の高い症候は咳嗽や喀痰である。2018年春には、日本呼吸器学会から「咳嗽・喀痰診療のガイドライン」が公表予定で、肺炎診療のみならず、気道感染症や呼吸器疾患の診療指針に関する新たな展開もあると期待されている。本セミナーでは呼吸器感染症診療の新しい展開についてお話しをさせて頂き、会場の先生方からご意見を頂ければ幸いです。

## ランチョンセミナー 16

## 1. 高齢者肺炎の医療的特徴と予防の重要性について

佐賀大学医学部国際医療学講座・臨床感染症学分野

青木 洋介

高齢者感染症は壮年患者に比べて、臓器特異的症候よりは、摂食低下や発熱による脱水のための意識障害、転倒や失禁など非特異的の症状が目立つ。また、肺炎に罹患していても周囲が気づきにくく、診断された場合には重症化している事も少なくない。高齢者肺炎においても肺炎球菌は重要な病原菌であり、加齢あるいは基礎疾患による感染免疫能低下のため、菌血症、感染性心内膜炎、髄膜炎等の重症合併症を起しやすいため、治療開始後も基礎疾患の増悪のため全身状態の速やかな改善に至ることができず、抗菌薬は奏功しているにも関わらず、投与期間が長引くことが多い。つまり、薬剤耐性菌を保有するリスクが高くなり、類回のコンタクトを要する医療スタッフを介して、施設内に耐性菌が伝播されやすい状況を生み出すことになる。有限の医療資源・マンパワーを有効活用するためにも、肺炎予防が期待できるワクチンがあれば、その接種を広く啓発することは臨床医の重要な責務である。「成人肺炎診療ガイドライン 2017」では肺炎球菌ワクチン接種が強く推奨されている。現在本邦で接種可能な2種類の肺炎球菌結合型ワクチンと多糖体ワクチンのそれぞれの特性を活かした高齢者肺炎の有用な予防戦略が今日の我が国の医療事情において喫緊の課題の一つである。

## 2. 2種類の肺炎球菌ワクチンによる肺炎予防をめざした病診連携の試み

KKR 札幌医療センター感染制御部

福家 聡

肺炎球菌は細菌性肺炎の原因菌として最も頻度が高いのみならず、重症肺炎や敗血症を合併するなど重篤な病態を呈しうる病原菌である。またその他、多くの疾患や病態に関係していることから、肺炎球菌ワクチンは多くの医療機関で接種されるべきである。

当院では院内における各診療科で主治医からの接種推奨を行い、近隣の医療機関に対しては接種推奨を目指して連携を模索している。

肺炎球菌ワクチン接種を啓発する際には、2種類のワクチンの接種時期を一連のスケジュールとして、最初から提示することを基本としている。あらかじめ説明、提示しておくことで多くの患者が次の接種時期に自ら接種を希望される。また患者とのやり取りを院外の医療者、とくにかかりつけ医へ報告することで、肺炎球菌ワクチン接種の考え方の啓発にもつながっている。つまり実際の症例を通じてワクチンに対する理解向上が得られ、他の患者に対して2種類の肺炎球菌ワクチンを導入する施設が増加している。

肺炎球菌ワクチン接種による集団免疫効果を期待していく上においても、呼吸器科、感染症科のみならず、すべての診療科、医療機関が連携して、多くの患者へのワクチン

接種が普及していくことを目指したい。

## ランチョンセミナー 17

## The HPV vaccine and vaccine confidence

Department of Infectious Disease Epidemiology,  
London School of Hygiene & Tropical Medicine,  
UK

Heidi J. Larson

The HPV vaccine, first licensed in 2008, has been introduced in 68 countries (35%) of the world in the past decade.

Despite the number of countries who have introduced the vaccine in their national programme, and the demonstrated safety and efficacy, public confidence in the vaccine is highly varied across countries and regions. This presentation will review settings with high to low uptake of HPV vaccine and consider the factors that contribute to both high as well as low confidence in the vaccine, anticipating what measures need to be considered as more countries introduce the vaccine.

## ランチョンセミナー 18

## 鳥、パンデミックと季節性インフルエンザの克服戦略

北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター

喜田 宏

鳥インフルエンザ対策の要は、感染家禽の早期摘発、淘汰と発生農場からのウイルスの拡散防止により、被害を最小限に食い止めることである。農林水産省ならびに全国の家畜保健衛生所が緊密に連携し、2004年以来、10度、日本で発生した鳥インフルエンザを悉く、摘発・淘汰策により、発生農場の家禽の犠牲に止め、他農場への感染拡大を防ぐことができた。

OIE（世界動物衛生機関）は、2009年に演者が提案した鳥インフルエンザ対策指針を2010年に勧告として発出した。ポイントは、「鳥インフルエンザは、摘発・淘汰策によって制圧することを基本とし、ワクチンを使うとしても、摘発・淘汰策に加えて使うものとする。ワクチンを先に使うと、摘発・淘汰策が無効になる。すなわち見えない流行を拡大する結果を招く。」である。しかしながら、未だに勧告に従わない国が鳥インフルエンザウイルスの供給源となっている。

パンデミックインフルエンザに対する備えは十分であろうか。日本では、パンデミックと季節性インフルエンザを別扱いしている。ウイルスの病原性と伝播性の混同と、「新型インフルエンザ“なる誤訳が、間違いの源である。パンデミックウイルスの伝播性は高いが個々の感染者に対する病原性は低い。毎年冬季に流行し、日本で数千名を死亡させ、少なくとも数百名の小児に脳症を起す季節性インフルエンザ対策の強化こそが、パンデミックインフルエンザ対策の要である。

これまでに出現したパンデミックウイルスは、カモ由来ウイルスがヒトの季節性インフルエンザウイルスと同時に感

染したブタの呼吸器で生じた遺伝子再集合体である。そのHA遺伝子は、カモのウイルスに由来する。カモの間で循環している間はウイルスの遺伝子と抗原性が保存されている。したがって、カモから分離されるウイルスの中から、抗原性、生物性状と遺伝子の解析成績に基づいて各HAとNA亜型のウイルス株を選出しておけば、パンデミックウイルスの出現に際して、ワクチンと診断のための的確な株を直ちに提供できる。私達は、すべてのHAとNA亜型の組み合わせ144通りのインフルエンザAウイルス、2,900余株とその遺伝子のライブラリーを構築し、ウェブサイト公開した。このライブラリーからH1N1, H5N1, H6N2, H7N7, H7N9およびH9N2ウイルスを選び、家禽およびヒト用の不活化ウイルス全粒子ワクチンを試製し、ニワトリ、マウス、およびサルに対して高い免疫価を示すことを確認した。すなわち、これから出現するパンデミックインフルエンザのワクチン製造株は既にライブラリーに在ることを確認した。

世界の季節性インフルエンザワクチンは、ウイルスをエーテルまたは界面活性剤で分解したスプリットワクチンが主流である。スプリットワクチンは、副反応（実は免疫応答）を除くことを主眼に、免疫価を犠牲にして開発されたものである。これが45年に亘り改良されることなく多くのヒトに接種されてきた。季節性インフルエンザワクチンの抜本的改善は、喫緊の国際課題であり、かつパンデミック対策の要である。2015年4月に日本の5全インフルエンザワクチンメーカーと北海道大学が、全日本インフルエンザワクチン研究会を発足させた。さらに、産学官連携により、優れた季節性インフルエンザワクチンを開発・実用化して、これを世界基準とするためのプロジェクトに取り組んでいる。これまでに予期以上の成績が得られたので、今年度から非臨床試験、次いで臨床研究を進める計画である。

インフルエンザの治療薬としては、ノイラミニダーゼインヒターが使われ、著効が認められているが、ウイルスの複製過程の、より早期のステップに作用して、ウイルスタンパクの合成を阻害する薬剤の開発が望まれている。これらを踏まえ、これからの治療戦略についても言及する。

#### ランチオンセミナー 19

#### 結核診療におけるIGRA検査の有用性

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野

小高 倫生

我が国の結核罹患率は欧米諸国と比較すると高く（結核罹患率は13.9）、いまだ中蔓延国であるとされている。2020年東京オリンピックまでに罹患率10未満の低蔓延国を目指し、活動性結核だけでなく、潜在性結核感染症（latent tuberculosis infection：以下LTBI）の早期発見、早期治療が重要視されている。

実際の診療において、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験（Interferon Gamma Release Assay：IGRA）が結核の補助診断として使用されるようになり、診断の感度は上昇したが、

結核症が活動性なのか非活動性なのか、またLTBIなのかを判断することは困難であることが多い。

活動性結核は結核の治療を要するもの、不活動性とは治療を要しないが経過観察を要するものとされている。活動性群は培養検査といった細菌学的検査により判断されるが、結核菌培養陰性例でもまたIGRA陰性例でも活動性結核患者が一定数いることを理解しておく必要がある。

一方LTBIは、2000年に米国ATS/CDCが提唱し、明らかな臨床的症候も細菌学的所見もなく、X線画像上も所見も認めないが潜在的に結核菌が感染している疾患という概念である。その後日本結核病学会予防委員会は2005年2月にリウマチ学会と共同で「さらに積極的な化学予防の実施について」を発表し、疾患や治療による免疫抑制要因があるために発病リスクが高い患者は、中高年の過去に感染を受けた患者（非活動性結核の範疇に入るとされる）を含めて、化学予防を推進することとされた。その後、感染診断法としてIGRAが広く使われ、リウマチ学会等のガイドラインにも記載されるなど、IGRAは、LTBIを含む結核診断では欠くことのできない検査法の一つとなっている。

現在本邦で施行されているIGRAは、ESAT-6およびCFP-10に加えTB7.7が結核菌特異抗原として用いられるクオンティフェロンTBゴールド（以下、QFT-3G）とESAT-6およびCFP-10を結核菌特異抗原として用いられるTスポット.TB（以下T-SPOT.TB）がありLTBIの診断や活動性結核等での有用性が報告されている。

当院ではIGRAの検査法の一つであるT-SPOT.TBをスポット数の違いで比較検討することが、結核の日常診療に有効であるかを検討した。

2013年4月から2015年7月までに当院呼吸器内科にて、肺結核が否定できない症例でT-SPOT.TBを施行した中でT-SPOT.TB陽性であった92例を対象とし、T-SPOT.TB陽性群をスポット数によりT-SPOT.TB強陽性群35例と弱陽性群57例に分類した。これらの症例の臨床的な相違をretrospectiveに検討した。スポット数での比較を明瞭化するために、T-SPOT.TBのパネルA（ESAT-6）もしくはパネルB（CFP-10）の値が50以上のものをT-SPOT.TB強陽性とし、50未満で8以上のものをT-SPOT.TB弱陽性とした。

結果としては、T-SPOT.TB強陽性群はT-SPOT.TB弱陽性群と比較して、結核菌培養陽性であった症例が有意に多かった（ $p<0.05$ ）。我々の検討はT-SPOT.TBは活動性結核の指標になり得るかどうかを判断したものであり、結核の蔓延の予防に関しては最も重要と思えるLTBIに関しては不明のままである。

活動性結核の診断やLTBIの診断および治療対象の選定には、感染診断法、対象発病リスク、治療対象の検討など、今後も検討が必要な問題が控えており、随時新しい知見や報告を取り入れていく必要がある。

ランチョンセミナー 20  
がんと感染症—侵襲性カンジダ症の治療戦略—

聖路加国際病院感染症科

森 信好

【がんと感染症について】

がん患者ではがんそのものあるいはがんに対する化学療法などの治療により免疫低下が起こり、その結果様々な感染症のリスクが高まる。ただし「がんの感染症」に対峙する時、「免疫不全」という言葉だけでは不十分である。すなわち「バリアの破綻」「好中球減少」「液性免疫低下」「細胞性免疫低下」の4つのうちの免疫が低下しているのかを正確に見極める必要がある。

【侵襲性真菌症について】

真菌症はその形態から大きく3つのグループに分類すると理解しやすい。つまり、1) 酵母菌 (yeast)、2) 糸状菌 (mold)、3) 二形性真菌 (dimorphic) である。酵母菌にはカンジダやクリプトコックス、糸状菌にはアスペルギルスやムーコル、そして温度によって酵母菌や糸状菌に形を変える二形性真菌にはヒストプラズマやコクシジオイデスなどが含まれる。がん患者では特にカンジダ症とアスペルギルス症が重要であるが、そのリスク因子は大きく異なる。

カンジダは皮膚や腸管に常在している真菌であり、感染症のリスクとして「バリアの破綻」が非常に重要である。すなわち、中心静脈カテーテル挿入患者では皮膚バリアの破綻、また化学療法や放射線治療では消化管粘膜バリアの破綻によりカンジダ血症を引き起こす。「好中球減少」や「細胞性免疫低下」も関与するが絶対条件ではない。

一方、アスペルギルスは土壌や環境に存在する真菌であり、感染の成立には「好中球減少」、特に高度の(好中球が100/μL以下)遷延する(10~14日以上)「好中球減少」がリスクとなる。またステロイドなどによる「細胞性免疫低下」も重要なリスク因子である。

【カンジダ血症の治療戦略】

カンジダ血症は院内発症の血流感染症の中で最多であり非常に予後の悪い感染症である。その理由の1つとして診断が困難であることがあげられる。侵襲性カンジダ感染症における血液培養陽性率は50%程度であり適切に血液培養を採取したとしても確実に診断し早期治療に至ることは困難である。従って高リスク群、つまり急性骨髄性白血病など高度の好中球減少が見込まれる患者や造血幹細胞移植では抗真菌薬の予防投与が必要である。

治療については様々な抗真菌薬が選択肢となるが、米国感染症学会 (IDSA) による2016年のガイドラインでは好中球減少の有無に関わらず一律にエキノキャンディンによる経験的治療が強く推奨されており第一選択薬となっている。カンジダの菌種でMICが低いことに加えて、ヒトにはない細胞壁をターゲットとすることで高い安全性が担保されていることが要因である。

一方、抗真菌薬を選択する際には各組織への透過性を考慮する必要がある。特に中枢神経、眼、尿路への移行性は

不良でありこれらの感染症を併発している場合には注意を要する。

【カンジダ眼内炎の治療戦略】

カンジダ眼内炎はカンジダ血症の5~20%程度に見られ、しばしば視力を失うこともあることから重要な合併症の1つである。従ってカンジダ血症の患者に対しては全例で眼科コンサルトのうえ眼内炎の評価を行う必要がある。エキノキャンディンは有効かつ安全な抗真菌薬であるが、眼への移行性は不良であり一般的には眼内炎に対して推奨されていない。ただ、カンジダ眼内炎と言っても、脈絡網膜炎か硝子体炎かの区別が重要である。エキノキャンディンは硝子体への移行は極めて不良であるが、高用量を用いることにより脈絡網膜へは移行するという先行研究もある。聖路加国際病院ではカンジダ眼内炎に対してミカファンギン高用量(225~300mg/日)による治療を行い良好な成績をあげている。2004年から2015年までの全カンジダ血症228例のうち眼科コンサルト症例が192例(84%)、うち眼内炎が42例(22%)で見られた。大部分の40例は脈絡網膜炎であり2例のみ硝子体炎が併発していた。ミカファンギン高用量群が27例(64%)、その他抗真菌薬群が15例(36%)であり治療率はそれぞれ78% vs 60% (p 0.222)であった。

ランチョンセミナー 21

最新の抗 HIV 治療、米国 DHHS ガイドラインの成り立ち—ガイドライン策定経験より—

Global Medical Director, ViiV Healthcare

Charles B Hicks

先日、ある施設の教授から「HIVは難しいよ。感染症を生業としていてもキャッチアップしていくのは大変だね。」と言葉を掛けられました。感染症のエキスパートであるその先生のコメントに、しばし考え、日本のHIV診療事情を考慮するとそれもそうかも知れないと思った次第です。

20年前に強力な抗レトロウイルス療法が初めて提唱され、その後現在に至る20年の間に30を超える抗HIV薬が次々に登場し、その時々推奨療法が多くのHIVとともに生きる人たちの日々を支える存在でありつづけて来ました。この治療の進歩は血漿中HIV-RNA量を検出限界以下に抑制し、CD4陽性細胞数の回復を目指すのみならず、近年は合併疾患・年齢・ライフスタイルを視野に入れて選択されるようになりました。かつては掌一杯の薬剤を、タイミングを定め何回にも分けて服用を強いられていましたが、現在では1日1回の服用、1日1錠の治療も可能となっています。「診断即治療」の概念も、これまでの治療開始のタイミングの変遷を振り返ると感慨深いものです。

このように短い期間の間に多くの推奨薬が次々と登場するHIV感染症治療において、ガイドラインの存在はHIV治療機会の限られる非専門医だけでなく多くのHIV専門医にとっても欠かすことの出来ない存在です。本邦においては厚生労働省HIV感染症及びその合併症の課題を克服

する研究班の抗 HIV 治療ガイドライン、治療の手引きが、米国では DHHS ガイドライン、IAS-USA ガイドライン、欧州では EACS ガイドラインがその地域のニーズを踏まえた内容を盛り込み HIV 診療に従事する医師の指針となっています。最新の臨床試験結果をタイムリーに盛り込むだけでなく、治療の対象、開始のタイミング、合併疾患を有する感染者の治療指針など多くの情報が盛り込まれ、欧米での直近の改訂では治療導入後のレジメンの切り替えに関するページも登場し注目を集めました。また、HIV 感染症を取り巻く環境の変化を反映し、2017 年 10 月に改訂された DHHS ガイドラインでは、'People-First language' を使用し 'person with HIV (HIV と共に生きる人)' という記載に代わるなど、今も進化を続けています。

今回、私どもでは、世界のガイドライン編集に大きな影響力を持つ米国 DHHS ガイドラインに注目し、最新のガイドラインの概説を弊社 Global Medical Director の Dr. Charles B Hicks\*が行います。演者は米国での HIV 感染症治療に長らく従事してきた経験、DHHS ガイドライン作成メンバーとしての経験から、ガイドライン編纂の目的、出版されるまでの過程や最近の臨床試験成績、トピック、課題をお伝えします。

単にガイドラインをなぞるだけでなく、その背景にあるストーリー、その行間に隠れたボードメンバーで交わされたディスカッションを浮き彫る解説をいたします。日々 HIV 感染症治療に従事されるエキスパートの先生方はもちろん、HIV 感染症に関心はあるけれども診療機会に限られなかなかキャッチアップする機会がない非 HIV 専門医の先生方にも必ずやご満足頂けるコンテンツを準備しております。

#### ランチョンセミナー 22

##### グローバルな感染症対策—ワクチンという選択肢—

川崎医科大学小児科

中野 貴司

グローバル社会の中で、ワクチンによる予防は費用対効果の高い感染症対策として評価が確立している。開発途上国はもちろん欧米諸国においても、罹患してから治療より予防が優先され、ワクチンは最低限の普遍的な保健医療の手段として公費負担による普及が図られている。

一方わが国では、海外との間に存在した「ワクチン・ギャップ」を埋める動きが、ようやく 10 年ほど前から顕性化した。新しいワクチンが導入され、公的制度に基づいた定期接種の種類も急激に増えた。そして現状において、予防接種制度が以前と比べて大いに充実したことは間違いないが、未だ海外と足並みが揃ってないワクチンも存在する。百日咳や帯状疱疹は、その範疇に含まれるワクチンである。

ワクチンの開発される以前、百日咳は年少乳児にとって多大な疾病負担であった。呼吸不全や脳症により生命を奪われたり、人工呼吸管理を含む長期の入院治療が必要となる児も多かった。乳児に対するワクチンが定期接種となり、

百日咳の患者数や死者は大いに減少したが、なかなか完全には制御できない感染症のひとつでもある。PCR 法や LAMP 法の開発により、低年齢児のように典型的な症状ではない年長児や成人の中にも、百日咳菌の感染による患者が一定数存在し、そして彼らが新生児や乳児の感染源となっていることもわかってきた。また、患者の中には複数回の百日咳ワクチン接種歴がある者も存在し、ワクチンの効果持続期間は長くないことも課題である。諸外国では幼児期以降の百日咳ワクチンの追加接種、母親や養育者に対する接種、妊婦への接種により児への移行免疫を高める試みなどが行われ、感染伝播対策として有用なことが報告されている。わが国でも年長児や成人に接種できるワクチンが承認され、それをどのように百日咳対策に活かすのか検討が必要である。

水痘帯状疱疹ウイルスに対するワクチンは、世界に先駆けて日本で開発された。ワクチン成分の Oka 株は、1983 年に WHO によって最も望ましい水痘ワクチン製造株と認定された。日本では 1986 年に製造承認が得られ、現在は 1 歳以上 3 歳未満の小児に対して定期接種として 2 回の接種が実施されている。本ワクチンは細胞性免疫を高める作用があり、帯状疱疹の予防にも有効である。米国で Oka 株ワクチンは、2006 年に帯状疱疹予防の承認を取得し、その後 60 歳以上の者に対して定期接種として実施されている。日本では 2016 年に 50 歳以上の者に対する帯状疱疹予防の効能・効果が追加された。ワクチンの接種によって、帯状疱疹の予防と併せて、帯状疱疹後神経痛の発症も抑制することができ、生活の質改善が期待される。わが国においても、現在定期接種化が検討中である。

わが国の医療には、海外諸国と異なる側面があることも事実である。国民皆保険制度が普及し、居住地や貧富の差に関わらず享受できる医療の質は世界の中で最も高い。迅速診断検査や抗菌薬・抗ウイルス薬の世界に類をみない普及は、それを反映している。そのようなわが国が、今後ワクチンを用いた効果的な感染症対策を展開してゆくに際しては、世界標準を十分に理解した上で、わが国独自の特性や特色を取り入れていくことも必要である。“Think globally, act locally” を念頭に置いて、地球規模で通用し、かつわが国の実情に合致したワクチン施策の推進が望まれる。

#### ランチョンセミナー 23

我が国での肺炎診療におけるプロカルシトニンの今後の方向性について—多施設共同研究結果より見えてきたもの—

公益財団法人 大原記念倉敷中央医療機構 倉敷中央病院 呼吸器内科

伊藤 明広

プロカルシトニン（以下 PCT）は、1993 年細菌感染症において比較的特異的に上昇するバイオマーカーとして発見され、その後欧州を中心に市中肺炎をはじめとした呼吸器感染症における診断、抗菌薬投与の開始ならびに中止、

重症度や予後評価において有用とする報告が多数みられている。我が国においては、呼吸器感染症における炎症性バイオマーカーとして従来より白血球やC反応性蛋白質（以下CRP）が使用されており、それらは感染症以外でも上昇し、治療効果とパラレルに連動しないといった限界があるのは十分認識されているものの、日常診療において現在でも頻用されているのが実情である。

呼吸器感染症における理想のバイオマーカーとしては、感染症であるかどうかの判別が可能である、重症度や予後予測の評価が可能で適切な治療場所の決定が可能である、治療効果と治療終了時期の評価が可能であることなどがあげられる。

2017年、呼吸器感染症におけるPCTについての研究が新たに2つ報告されている。1つ目は、1,735名の市中肺炎患者を対象にしてPCT値により起炎菌の推定が可能か検討した研究であるが、同研究において入院時のPCT中央値（四分位）は細菌性肺炎群で2.5ng/mL（0.29~12.2）、ウイルス性肺炎群で0.09ng/mL（<0.05~0.54）と細菌性肺炎群で優位に高値であった。ただし、起炎菌が特定された細菌性肺炎群において、細菌感染の可能性が低いとされているPCT<0.25ng/mLの割合が23%、細菌感染が否定的とされているPCT<0.1ng/mLの割合が12%を占めており、臨床的に細菌感染を疑う症例はPCTの結果によらず抗菌薬の投与を検討すべきである。2つ目は、急性呼吸器感染症におけるPCTガイド下治療の有用性を検討した研究のメタアナリシスがCochrane Libraryより報告された。この中では合計32のRCTのレビューをしており、抗菌薬処方日数を従来治療群の8.1日からPCTガイド下治療群では5.7日まで減らすことができたとしている（ $p < 0.001$ ）。また、PCTガイド下治療群と従来治療群において、治療失敗率は23.0%と24.9%で有意差を認めず（ $p = 0.068$ ）、死亡率は8.6%と10.0%（ $p = 0.037$ ）でPCTガイド下治療を行うことにより予後の改善を認めていた。この結果からは、PCTガイド下治療を行うことにより、患者の予後を悪化させることなく安全に抗菌薬処方を減らすことができ、それにより耐性菌の発生を抑制できる可能性がある。

肺炎診療におけるPCTの役割について、上記の2つの報告をはじめ、感染症かどうかの判別、重症度評価や予後予測、治療終了の目安において白血球やCRPと比較しPCTが有用であるとしている報告が多数みられている。ただし、それらの報告の多くが欧州からのものであり、我が国での肺炎診療におけるPCTについてのエビデンスは乏しく、その使用方法については一定の見解が得られていない。

そこで、当院を含めた西日本の10施設において、2013年9月から2016年9月まで肺炎入院患者を対象にPCTを経時的に測定することの有用性を検討した多施設共同臨床研究を実施した。患者は市中肺炎と医療介護関連肺炎を対象とし、入院時、入院3日あるいは4日目、入院6日か

ら8日目の3点経時的にPCTの測定を行い、既存の肺炎重症度分類との相関性、治療効果の評価や予後予測において、CRPと比較し有用かどうかを検討した。登録患者は市中肺炎が710名、医療介護関連肺炎が306名であった。本研究は我が国で初めて肺炎診療におけるPCTの経時的測定の有用性を検討した研究であり、当日は本研究の結果を中心に発表し、我が国の肺炎診療におけるPCTの今後の使用方法について考察してみたい。

#### ランチョンセミナー 24

#### 忍び寄るアスペルギルス菌の脅威

#### 1. 副鼻腔アスペルギルス症の臨床像—fungus ball, 浸潤型, AFRS について—

北里大学医学部耳鼻咽喉科頭頸部外科

鈴木 立俊

近年副鼻腔炎の病態は古典的に蓄膿症と呼ばれた感染性副鼻腔炎と、全身的なアレルギーに起因するいわゆる好酸球性副鼻腔炎に分けられるようになった。いずれにも真菌が関与するが、特に前者においては直接要因の一つとして真菌そのものは無視できない。副鼻腔においてはほとんどがアスペルギルスによるが、稀に接合菌やカンジダの場合がある。International Society for Human and Animal Mycologyによる分類（laryngoscope 119:1809-1818, 2009）によると真菌性鼻副鼻腔炎はInvasive typeとNon-invasive typeに大別される。通常診療ではほとんどがnon-invasiveのfungus ball, すなわち粘膜上に真菌が接触、増殖して粘膜炎を起こし、副鼻腔炎と類似の症状を呈する症例を診ている。時に無症候性で、画像診断で異常を疑われ受診することも多い。根本治療は真菌塊の清掃を目的とした手術であり、ほとんどは軽快する。近年は高齢かつ合併症も多様で全身麻酔による手術ができないこともあり、局所麻酔での手術や繰り返しの副鼻腔開大処置で対応することもある。fungus ballであっても上顎洞病変はほとんど問題ないが、後部篩骨洞や蝶形骨洞病変はNon-invasiveであっても視機能に影響を及ぼすこともあるため早めの対応が必要となる。

一方Invasive typeは過去に破壊型や深在型と言われていた。組織内に真菌が浸潤して鼻副鼻腔の粘膜骨を破壊、脳神経など頭蓋底組織に影響を及ぼし、致命的な転帰に至ることが多い。我々の施設でも10年に1例程度の頻度で経験している。共通して強い痛み、頭痛や顔面痛が特徴で、麻薬でのペインコントロールをしたこともあった。早急に手術を行い、副鼻腔病変部において真菌を確認、病理での組織内浸潤の診断が必要である。手術での頭蓋底を含む副鼻腔外病変部の清掃は理論的に可能であるが、術後のQOLを考慮すると診断がついたら、もしくはつく前から抗真菌薬を使用することが望ましい。経験症例ではポリコナゾールを第一選択として考慮したが、効果が確認された症例だけでなく、肝機能障害の副作用や結核治療のために使用できなかったことも経験した。

アレルギー性真菌性鼻副鼻腔炎（AFRS）はNon-invasive

typeに分類されているが、強いアレルギー反応に基づく粘膜浮腫と粘性分泌物であるムチンが特徴で、真菌塊の存在はあってもなくてもよい。治療は真菌の除去とアレルギーに対する治療であり、マクロライドの投与は第一選択ではない。

講演では上記3疾患の経験症例を中心に画像、手術所見を含め解説する予定である。

## 2. COPDに合併するアスペルギルス症

大阪市立大学大学院臨床感染制御学

掛屋 弘

慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease：COPD）患者は我が国の40歳以上の人口の8.6%、約530万人、70歳以上では約210万人と推定されている（Nippon COPD Epidemiology Study；NICE Study, 2001年）。その後の調査では、未受診または診断されていないCOPD患者が相当数いるとも考えられている。我が国は超高齢社会に突入し、COPDを有する高齢患者の予後を左右する侵襲性肺アスペルギルス症（invasive pulmonary aspergillosis：IPA）や慢性進行性肺アスペルギルス症（Chronic progressive pulmonary aspergillosis：CPPA）の管理が求められる。COPD患者に合併するIPAは稀（約0.36～1%）と考えられるが、抗菌薬不応の肺炎時にアスペルギルスの関与が疑われる。COPD患者では肺の免疫担当細胞による貪食能の低下や細胞性免疫能の低下等の関与が示唆されている。また長期間のステロイド使用も発症に関与する。胸部CTではIPAに典型的なHalo signを示す例は限られ、特徴的な所見に欠く。またガラクトマン抗原陽性率も40%程度と低い。一方で、その予後は非常に不良である。アスペルギルス定着例の予後検討では、GOLD分類IV期患者ではII～III期に比較して発生率が高いことが報告されている。また、COPDはCPPAの重要な基礎疾患としても注目される。CPPA患者数は世界中に300万人、我が国でも5年間の発症率は人口10万単位2.5人と推定されている。その5年生存率は18～49.8%と予後不良である。また、COPD（HR 1.57, 95%CI 1.05～2.36, p=0.029）はCPPAの予後増悪因子の一つと報告され、COPDの長期経過中にはCPPAの合併を考慮したマネジメントが求められる。そのマネジメントには、基礎疾患や画像所見、慢性進行性の経過等のCPPA発症のリスクファクターを早期に気付くことが重要であるが、良いバイオマーカーがないのが現状である。CPPA患者における血清ガラクトマンタン抗原や血清β-Dグルカン検査の陽性率は高くない。一方、慢性の経過を反映するアスペルギルス沈降抗体検査の陽性率が高い（約90%）ことが知られているが、残念ながら本検査は未だ保険収載されてない。真菌培養の陽性率は50%程度であるが、繰り返して喀痰培養検査を試みることは、原因菌種を明らかとし、薬剤感受性検査につながる一歩となる。IPAやCPPAの治療には、我が国および欧米のガイドラインでも、voriconazole（VRCZ）が第1選択薬として推奨されている。特にCPPAには長期

間の治療が求められ、経口剤型を有するVRCZによる維持療法が重要である。一方で、近年はアゾール耐性アスペルギルスの話題にも注目される。本講演では、COPDに合併するIPAやCPPAのマネジメントのポイントを概説する。

### イブニングセミナー1

AMR, AST, BSL, AFSなど、キーワードから読み解く感染症の現状と課題

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床感染症学分野<sup>1)</sup>、長崎大学病院感染制御教育センター<sup>2)</sup>

泉川 公一<sup>1)2)</sup>

グローバルな視点から世界の感染症を俯瞰すると、国によって様々な問題が浮かび上がってくる。物的、人的資源に乏しいアフリカの国々では、エボラ出血熱がアウトブレイクしたり、一方で、先進国でも、抗微生物薬のauditがなければ、乱用によって多様な薬剤耐性微生物が産まれている。耐性菌も、患者の体内で産まれるものもあれば、環境や、他の産業などから産まれる場合もある。対策に目を転じれば、手指衛生や個人防護具の装着など基本的な対策から教育を行っているレベルの国もあれば、一方で、巨費を投じて薬剤耐性菌を抑制しようという国もある。いうまでもなく、現代は、交通網の発達により、先進国でも、発展途上国でも、これらのリスクをお互いに負うことになっており、島国とはいえ、日本も例外ではなく、対岸の火事などとはいつてられない時代になっている。デング熱が東京で、MERSが韓国でアウトブレイクした事例は、良い教訓だと思われる。MERSの韓国でのアウトブレイクの際に、WHOはこれは感染症の「wake-up call」だと称した。すなわち、感染症の脅威はいつ何時、襲ってくるとも限らない。目を覚まして、しっかりとした準備と対応が必要である。というメッセージであった。

我が国で、新型インフルエンザや、原因不明のウイルス性出血熱が流行したり、耐性度の高い薬剤耐性菌が持ち込まれたりした場合、我々はきちんと対応できるのだろうか？

このセミナーでは、日本の西端にある長崎大学からローカルな視点で、これらの問題に対して取り組んでいること、課題となることを紹介し、会場の皆さんと、将来について一緒に考えてみたい。

### イブニングセミナー2

Update！HIV感染症治療—高齢化を見据えたART戦略—

1. 高齢化とそれに伴う合併症を持つ患者に対するHIV治療—レジメン選択の考え方と現在の問題点—

国立国際医療研究センターエイズ治療・研究開発センター（ACC）

照屋 勝治

治療薬の進歩により、HIV患者の生命予後は劇的に改善し、HIV感染症は慢性疾患に位置づけられるに到っている。その一方で、現在の抗HIV治療（ART）でもHIV

を完全に排除することは不可能であり、患者は終生にわたって抗 HIV 薬を内服し続けなければならないのが現状である。長期予後の改善に伴い、次第に大きな問題となりつつあるのが「患者の高齢化」である。演者の施設 (ACC) では 2016 年末現在で通院患者の 34% が 50 歳以上となっており、ART 対象患者の多くが高齢者という時代に突入しつつある。これからの HIV 診療は ART によるウイルス抑制のみならず、これら高齢化に伴う諸問題に注意した診療が必要となってきた。

高齢化に伴う今後の HIV 診療の問題点としては、1) 抗 HIV 薬に対する忍容性の低下、2) 高齢化に伴う各種合併症増加、3) 合併症治療薬と抗 HIV 薬との薬物相互作用が挙げられる。

1) の忍容性の低下については、ART 導入時は全く副作用の無かった患者で、加齢に伴う体力低下による忍容性の低下や薬物代謝酵素の活性低下、あるいは大きな剤型が内服できなくなるという形で服薬継続困難となりうるためアドヒアランスの低下につながる懸念がある。

2) の高齢化に伴う各種合併症には高血圧、糖尿病、虚血性心脳血管疾患、慢性腎臓病、骨粗鬆症、悪性腫瘍、認知症などの問題があるが、これらの一部は抗 HIV 薬の副作用として病態を悪化させている可能性が指摘されており、特に高齢者では合併症を念頭においた ART レジメンの変更も今後重要になってくると考えられる。

3) の薬物相互作用は、臨床で使用される多くの薬剤がその代謝に CYP が関与している点が問題である。複数の薬剤を同時併用した場合の薬物相互作用は正確には予測不能であり、かつ薬物代謝酵素活性の低下した高齢者では、予期せぬ有害事象の発生リスクが高くなると考えられる。

本講演ではこれら 3 つの観点から、実際の症例および文献的考察を踏まえて高齢者および合併症を持つ患者に対する HIV 治療に関して論じてみたい。

## 2. HIV 感染症治療の現在

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科

鯉淵 智彦

世界の潮流は CD4 数に関わらない早期の治療開始であり、これはほぼ全員の HIV 感染者が ART を長期に渡って内服することを意味する。もちろん現実には、治療の中断やアドヒアランスの低下といった事態は存在するが、今後抗 HIV 薬を内服する患者数は増加し、内服期間も長くなる傾向には変わりはない。ワクチンの開発や HIV reservoir の排除といった画期的な方法が近い将来に達成される見込みは低く、当面は現在の治療法の段階的な改善・改良が続くと考えられる。このような中でもいくつかの光明は存在する。各種合剤の開発、腎機能障害や骨密度低下を軽減した TAF の登場など、長期内服への懸念材料は確実に減ってきている。さらに現在、推奨薬の中で唯一 BID (1 日 2 回内服) であった RAL についても QD (1 日 1 回内服) 製剤が開発中である。本セミナーでは、国内外の最新のガイドラインを紹介しながら、長期内服時代となった

HIV 感染症の治療戦略を考えてみたい。

### イブニングセミナー 3

#### 感染症領域での Point-of-Care Molecular Testing (臨床現場即時遺伝子検査) の現状と診療への貢献について

筑波メディカルセンター病院感染症内科・臨床検査医学科<sup>1)</sup>、つくば臨床検査教育・研究センター<sup>2)</sup>

鈴木 広道<sup>1)2)</sup>

感染症領域において遺伝子検査が目覚ましい進歩をとげている。従来、遺伝子検査は手技工程の煩雑さ、高額機器の設置、工程毎の実施場所の分離、熟練した技師の必要性により、限られた専門施設においての実施に限られており、結果が得られるまでに時間を要していた。また、日常臨床で必要性の高い感染症遺伝子検査の多くが、本邦では体外診断用医薬品 (IVD) の認可を取得しておらず、研究用試薬として用いられてきた。

欧米では、感染症遺伝子検査は早い段階から、現場 (一般病院) 水準での高感度検査として位置付けられており、感染症診療・感染制御の両面の利便性を満たすため、開発・改良が進められてきた。共通の基本コンセプトとして、1) 全自動遺伝子検査であり、抽出から増幅もしくは解析まで、人の手を介さず且つコンタミネーションを防止していること、2) 前処理が簡便であること、3) 内部コントロールを含む試薬が、検査消耗品と一体化で梱包されており、試薬・消耗品の使用機器の所定部位へのセットで検査が可能であること、4) 検査が迅速であること、5) 臨床検体に対して既存の遺伝子検査と同等の性能であることが求められている。

全自動遺伝子解析装置 GENECUBE は、東洋紡 (株) により開発され核酸抽出から遺伝子増幅および検出までの工程を 1 時間以内で、自動的に実施される PCR-Qprobe 法を基盤とした装置である。8 検体 16 アッセイまでの同時検査が可能であり、抽出済みの検体を用いた場合、30 分程度で結果を得ることができる。従来、抗酸菌に対する遺伝子検査を中心に用いられてきたが、最近になり多くの専用試薬において、体外診断用医薬品の認可を取得し保険収載された。中でも、咽頭ぬぐい液を用いた *Mycoplasma pneumoniae* 核酸同定試薬「ジーンキューブ マイコプラズマ・ニューモニエ」、血液培養陽性液から直接メチシリン耐性遺伝子 (*mecA*) を検出する「ジーンキューブ *mecA*」は本邦の感染症診療を大幅に改善する能力をもつ試薬である。

「ジーンキューブ マイコプラズマ・ニューモニエ」は、23S rRNA を標的として設計され、日常診療における一般的な抗原検査と同等の前処理で検査が可能であり、採血・レントゲンと同等の時間で結果を得ることができる。2016~2017 シーズンにおける成績では、LAMP 法を用いた遺伝子検査との一致率は 95% であり、医師の依頼から検査終了までの時間は中央値 94 分 (IQR 79~114 分) であった。また、マクロライド耐性の原因となる 2,063, 2,064 位の点変異を同時検出することができ、*M. pneumoniae*

陽性 173 検体を対象に実施した試験では、従来のシーケンス解析法と 100% の一致率 (点変異: 91 検体) を認めていた。

本セミナーでは、欧米で既に幅広く普及しており、2018 年度に本邦への導入が予定されている各種感染症遺伝子検査装置の臨床的有用性及び、全自動遺伝子解析装置 GENE-CUBE 及び専用試薬を用いた感染症診療への貢献、今後の方向性について紹介する。

#### イブニングセミナー 4

ヘルペスウイルス感染症の皮膚科的アプローチから学んだこと

岡山大学皮膚科

岩月 啓氏

定型的単純ヘルペスや帯状疱疹の診断は容易で、患者自身が診断をつけて来院することも多い。そのような場合には、皮膚科医としては Tzanck 試験で多核巨細胞の存在を確認し、一般的血液検査や健診結果などを参考に、型通りの抗ウイルス薬と疼痛のための処方をするれば多くの場合には事足りる。しかし、時に、HSV と VZV 感染あるいは膿痂疹を臨床像から鑑別することが難しい症例や、実際に重複感染している例も存在する。従来の HSV や VZV ウイルス抗原検査に加えて、最近では、VZV 感染の診断を補助するイムノクロマト法を利用した体外診断用医薬品が保険収載され、迅速診断が可能になった。これらの検査は急性期の水疱形成が認められる場合には有効な診断的アプローチである。また、病期によっては、上記のような検査ができず、皮膚生検による病理診断をする時機を逸してしまっている症例に遭遇することがある。免疫不全患者におけるヘルペスウイルス感染症では、単に重症、広範囲の病変だけではなく、非定型的臨床像と経過をとることがあり、診断に難渋することがある。本講演では、ヘルペスウイルス感染症の特徴であるヘルペス型水疱の形成機序、重症化のメカニズムと、非定型的ヘルペスウイルス感染症の皮膚科的アプローチから学び、考えてきた内容をもとに話題を提供する。

#### イブニングセミナー 5

成人の百日咳の現況

公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院呼吸器内科

石田 直

百日咳は、2018 年から感染症法に基づく全数把握疾患となり、成人症例についても届け出が必要となった。成人の百日咳の頻度は、文献によると遷延性咳嗽の数%から 25% までと報告されている。我々の以前の検討では、遷延性咳嗽を呈する患者のうちの 9.8% を占めていた。成人百日咳の特徴として、重篤な合併症は少ないこと、典型的症状を欠如し他の原因による感染後咳嗽との鑑別が困難なことが多いこと、医療機関を受診するのは症状発現後に時間を経過してからが多く培養はあまり行われないことなどが挙げられる。

感染症法による百日咳の届け出基準は、吸気性笛声、発作性の連続性咳嗽、咳嗽後嘔吐、息詰まり感や呼吸困難等の臨床的診断を満たしかつ検査診断で陽性となるか、臨床的診断を満たしかつ検査確定例と接触のあった場合とされている。しかしながら、成人の百日咳症例と非百日咳症例では、臨床像に有意な差はみられなかったとする報告が多く、小児のように症状から診断に至る例は少なくなると考えられる。

成人の百日咳の診断の検査としては、EIA 法による PT-IgG 抗体価の測定が一般的である。ペア血清での抗体価上昇が認められれば確定診断となるが、実臨床上はペア血清を検査することは多くはない。新しい診断基準では単血清では 100EU/mL 以上であれば確定例とされるが、DTP ワクチンの接種を行っている成人では抗体価の上昇がみられ、健常人でも数%は PT-IgG 値が 100EU/mL であったと報告されているために問題が残る。当院で、2010 年以降に PT-IgG 抗体価を測定した 15 歳以上の症例は 810 例であるが、そのうち 100EU/mL を超えたのは 70 例 (8.6%) であった。これらについて臨床的検討を行いたい。

2016 年には、百日咳毒素 (PT) および繊維状赤血球凝集素 (FHA) の IgA および百日咳菌に対する IgM 抗体を測定するキット (ノバグノスト) が発売された。IgM 抗体は病日 15 日、IgA 抗体は病日 21 日をピークに発現することが国内臨床試験で確認されており、ワクチンの影響を受けないために百日咳の早期診断に有用ではないかと考えられているが、まだ十分な臨床データが蓄積されていない。

感染症の迅速診断として LAMP 法による核酸増幅法が行われているが、百日咳についても LAMP 法によるキットが発売されている。今までの報告は、主として小児科から行われているが、real-time PCR 法と良好な相関を示し、培養法よりも高い感度と抗 PT 抗体価測定よりも高い特異度を有することが示されている。

日本呼吸器学会の、「咳嗽に関するガイドライン」では、遷延性咳嗽のうち活動性感染性咳嗽の主な原因微生物は、結核以外では、マイコプラズマ、肺炎クラミジアおよび百日咳菌であるが、これらの活動性感染性咳嗽の原因微生物に対しては、治療薬がマクロライド系抗菌薬 (マクロライド系が使用できない場合はレスピラトリーキノロン系) で統一でききるため、必ずしも検査を行わなくても治療は可としている。しかしながら、成人の百日咳では、家庭内感染により乳幼児に重症の百日咳を惹起する可能性があるため、可能ならば的確な診断が望ましいと思われる。

#### モーニングセミナー 1

結核感染制御における IGRA の重要性について

国立病院機構東京病院呼吸器センター

永井 英明

結核対策により日本の結核罹患率は 10 万対 13.9 (2016 年) まで低下したが、欧米先進国の結核罹患率が 10 万対 3~5 前後の現状と比較すると依然として高率であり、2016

年には17,625人の結核患者が新たに登録されている。喀痰塗抹検査陽性肺結核患者数は6,642人であり、わが国は結核の中蔓延国である。結核対策の1つとして潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection : LTBI) からの活動性結核発病阻止が挙げられる。そのためにはLTBIの診断が重要となる。

LTBIの診断はツベルクリン反応 (ツ反) に替わって、Interferon-Gamma (IFN- $\gamma$ ) Release Assay (IGRA) が行われている。IGRAは結核菌特異的抗原刺激に対するリンパ球のIFN- $\gamma$ 産生能を測定することによって結核感染の診断を行う方法であり、BCG接種の影響を受けない。わが国で用いられているIGRAはQuantiFERON-TB Gold (第3世代: QFT-3G) (QuantiFERON-TB Gold Plusに替わると思われる) とT-SPOT. TB (T-SPOT) であり、ともに感度、特異度の優れた結核感染診断法である。しかしながら、IGRAの特性を十分理解した上で用いる必要がある。

結核菌を吸入し感染が成立した場合 (IGRAが陽転)、直ちに発病する人は約5%であり、残りの人の中から約5%が一生のうち発病してくる。LTBIとは結核菌に感染しているが発病していない状態を指すが、現在では結核菌に感染していること自体が潜在的な疾患であると考え、積極的に治療する対象となっている。

IGRAが用いられるのは、(1) 接触者健診、(2) 医療従事者の健康管理、(3) 発病危険のある患者、免疫抑制状態にある患者の健康管理、(4) 活動性結核の補助診断の4つの場合である。接触者健診に用いられることが多く、活動性結核の診断に用いることはできない。

LTBIの診断では、対象集団の推定結核感染率を想定し、これと「感度」「特異度」の数値を利用して陽性的中率、陰性的中率を計算できる。結核の有病率の高い集団ほど、IGRAの陽性的中率は高率となるが、有病率の低い先進国では陽性的中率は低下し、偽陽性が増える。陽性と出た場合、それが「真」の陽性かどうかについては画像や過去の接触歴なども含め、総合的に判断することが肝要となる。特に推定感染率が低い病院職員の健診などで陽性が出た場合、必ずしも感染を示すわけではないことを常に念頭において対応を考えることが重要である。

2つのIGRAでは判定保留の意味が異なることを認識する必要がある。QFT-3Gでは結核感染者の割合が高い集団 (QFT-3G陽性者の割合が15%以上) においては、判定保留を陽性と同様 (すなわち感染者) に取り扱うことによって感染者の見落としを少なくするために設定されている。T-SPOTではスポット数が8個以上の陽性あるいは4個以下の陰性の判定に対して、スポット数がわずか1~2個の違いの範囲 (5, 6, 7) は判定保留とされた。この範囲は検査の信頼性が低くなることから、再検査が必要な領域として設定されている。

IGRAは優れた検査法であるが、経験を積むにつれ、検

体の扱い・処理の仕方が結果に及ぼす影響、免疫不全の影響、リンパ球数の結果に及ぼす影響、不安定な再現性・変動の問題などが指摘されてきた。IGRAでは生きた細胞を扱うので、検体の扱いを含めた精度管理が重要である。

IGRAはツ反に比べ感度・特異度が非常によいので、陽性であるべき者が陰性であるとおかしいという指摘をしばしば聞く。しかし、IGRAの結核診断の感度は100%ではないので、検査結果を利用する側はIGRAの上記のような特性を知った上で利用するべきである。

## モーニングセミナー 2

### ブレイクポイントを再考する—薬剤耐性菌の動向やCLSIの最新情報も含めて—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野/病院検査部

柳原 克紀

抗菌薬選択において、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) はとても重要である。測定されたMICは米国のCLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 臨床・検査標準協会) 基準に基づいて評価される。CLSIでは抗菌薬・菌種ごとに基準となる数値を定めており、その値よりも測定したMIC値が低い場合にはS (感受性)、高いときにはR (耐性) と判定する。感受性のS (感性) とR (耐性) を分ける境目になる値がブレイクポイントである。米国で2回開催されるCLSIに毎年参加しているが、登録すればだれでも参加でき、発言権もあるなど、公正な印象である。ブレイクポイントは膨大なデータを基に何度も審議され、最終的には投票で決定される。抗菌薬の決定する上で優れた基準と理解されている。2018年1月29日~31日に、テキサス州ダラスで開催された会議では、中間 (intermediate : I) や、S-DD (sensitive dose dependent) の取り扱いについても議論されていた。

問題点としては、CLSIでSと判定を受けても、(1) 米国人を対象としたものであること (投与量や方法も含め)、(2) 各臓器への移行性は基本的には考慮されていないこと、(3) 静菌的抗菌薬ではMICと殺菌濃度に差がある。などが挙げられる。そこで、日本化学療法学会では独自に臨床的ブレイクポイントを設定している。これは各種抗菌薬の特性や組織移行能、体内動態を考慮しており、疾患別に定められている。種々の条件を考慮したPK-PDブレイクポイントも作成されている。PK-PD理論をもとに設定された、意味的にはより臨床的な値である。やや複雑であるが、抗菌薬適正使用 (antibiotic stewardship) を進めるうえでは有用かもしれない。日本感染症学会・日本化学療法学会・日本臨床微生物学会では、普及や臨床応用の推進に努めている。

講演では、ブレイクポイントの現状と展望に関して、薬剤耐性菌の動向やCLSIの最新情報も含めてお話しいた